Aus der Arbeitsgruppe für perinatale Klinik und Forschung
(Leiter: Professor Dr. E. Saling)
an der Frauenklinik des Städtischen Krankenhauses
am Mariendorfer Weg
Ärztlicher Direktor: Dr. E. Jung

ABHÄNGIGKEIT DER NICHT SEROLOGISCH BEDINGTEN NEUGEBORENENHYPERBILIRUBINÄMIE VOM ABNABELUNGSZEITPUNKT

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1970

vorgelegt von
Helma Maschke
aus Potsdam

Aus der Arbeitsgruppe für perinatale Klinik und Forschung
(Leiter: Professor Dr. E. S a l i n g)
an der Frauenklinik des Städtischen Krankenhauses am
Mariendorfer Weg

Ärztlicher Direktor : Dr. E. J u n g

Abhängigkeit der nicht serologisch bedingten Neugeborenen-hyperbilirubinämie vom Abnabelungszeitpunkt

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helma Maschke
aus Potsdam

Dekan: Professor Dr.med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr.med. Erich S a l i n g

Korreferent: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am : 28. 4. 1970

Inhaltsübersicht

		Seite
	Vorbemerkungen	3
A.	Einleitung und Fragestellung	4
	1. Definition des Begriffes Neugeborenen-hyperbilirubinämie	4
	2. Theorien über die Entstehung der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie chronologisch geordnet	8
	3. Pathophysiologie des Bilirubinstoffwechsels	26
	4. Definition des Begriffes Abnabelungszeitpunkt	33
	5. Das Plazentablut bzw. die Plazentareserve	33
	6. Fragestellung	37
B.	Untersuchungsmaterial und Methodik	43
	Ergebnisse und statistische Auswertung .	48
C.	Diskussion	62
D.	Zusammenfassung	67
E.	Literatur	68

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546510_0005

VORBEMERKUNGEN

Die Häufigkeit des Ikterus neonatorum ist abhängig von der Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials, vor allem aber von der Aufmerksamkeit des Beobachters. Das Auftreten des Ikterus schwankt bei den verschiedenen Autoren zwischen 15 % (47) und 82 % (136) aller Neugeborenen. Dabei ist die erste Zahl sicher viel zu tief. Bei genauer Beobachtung wird man bei der Mehrzahl aller Neugeborenen und praktisch allen Frühgeborenen einen, wenn auch eventuell nur leichten, Hautikterus feststellen können. Durch Druck auf eine Hautpartie läßt sich oft auch dann ein gelber Unterton nachweisen, wenn ihn die rosige Hautfarbe sonst überdeckt. Ist die Blutzirkulation in einem Körperteil gestört, so wird weniger Pigment abgelagert und die Gelbfärbung bleibt geringer (49).

Auch wenn klinisch kein Hautikterus vorhanden ist, ist der Gehalt des Serums an Bilirubin beim Neugeborenen gegenüber dem Erwachsenen immer vermehrt. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Serumbilirubins und der Gelbfärbung der Haut (24), jedoch ist diese Beziehung nicht absolut, und Ausnahmen, bei denen trotz hoher Bilirubinkonzentration kein sichtbarer Ikterus auftritt und umgekehrt, sind gelegentlich zu beobachten. SCHIFF und FAERBER (101) sowie HOFFMANN und ANSELMINO (52) haben nachgewiesen, daß die Durchlässigkeit der Hautkapillaren beim Zustandekommen einer sichtbaren Gelbfärbung der Haut eine Rolle spielt.

A. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

1. Definition des Begriffes Neugeborenenhyperbilirubinämie

Von dem physiologischen Ikterus des Neugeborenen, auch Ikterus neonatorum simplex genannt, der meist um den dritten bis vierten Lebenstag seinen Höhepunkt hat, werden zunächst nach rein klinischen Gesichtspunkten der Ikterus prolongatus und der Ikterus gravis neonatorum abgetrennt. Allen diesen klinischen Begriffen liegt eine Hyperbilirubinämie im Neugeborenenalter zugrunde. Somit ist der Ikterus bzw. die Hyperbilirubinämie im Neugeborenenalter kein einheitlich entstandenes Krankheitsbild, sondern eine einheitliche Reaktion auf verschiedene Noxen. Der verschiedene Zeitpunkt des Auftretens des Ikterus kann Hinweise auf die Ätiologie geben. Klinische Zeichen wie Mattigkeit, Trinkunlust, mangelhafte Regulierung der Körpertemperatur und Erbrechen, die gelegentlich beim Neugeborenenikterus auftreten, sind zu unspezifisch, um differentialdiagnostische Hinweise geben zu können.

Der Ikterus prolongatus oder auch "verstärkter (physiologischer) Ikterus" genannt, weicht nur dadurch vom Ikterus neonatorum simplex ab, daß die Gelbfärbung der Haut, wie der Name schon sagt, nach einigen Tagen nicht verschwindet, sondern längere Zeit sichtbar bleibt. Mit der längeren Dauer und dem meist auch etwas früheren Auftreten des Ikterus geht ein rascheres, höheres und längeres Ansteigen des Serum-

bilirubins einher. Dieser so charakterisierte Ikterus findet sich vorwiegend bei Frühgeborenen, bei denen er eine beträchtliche Intensität erreichen kann. Er wird deshalb auch Ikterus gravis genannt, obwohl dieses Beiwort eigentlich für eine andere Ikterusform reserviert ist. Eine sichere Abgrenzung vom Ikterus neonatorum simplex ist wegen großer individueller Schwankungsbreiten nicht immer möglich.

Der Ikterus gravis im engeren Sinne dagegen ist klinisch dadurch gekennzeichnet, daß er häufig schon bei oder kurz nach der Geburt auftritt (Ikterus praecox) und in der Folge außerordentlich intensiv ist. Gleichzeitig finden sich eine Leber- und Milzvergrößerung, die beim gewöhnlichen Ikterus fehlen und im Blutbild eine Anämie mit Vermehrung der Retikulozyten und unreiferer Formen, gelegentlich auch Thrombopenie und Hypoprothrombinämie mit hämorrhagischen Symptomen. Nicht selten kommt dieser Ikterus gravis in einzelnen Familien gehäuft vor und beruht auf Blutgruppeninkompatibilitäten besonders im Rh-System, seltener auf heterospezifischer Schwangerschaft im ABO-System. Er wird deshalb auch Ikterus gravis haemolyticus genannt.

Bei einem Ikterus, der am Ende oder jenseits der Neugeborenenperiode auftritt, sind ätiologisch familiärer hämolytischer Ikterus, konnatale Leberzirrhose, Galaktosämie und vor allem Abflußstörungen der Galle, wie z.B. Gallengangsatresie in Betracht zu ziehen.

Das waren notwendige einleitende Erklärungen zur Nomen-

klatur, die durch willkürliche gleichzeitige Anwendung von klinischen und physiologischen Begriffen recht verwirrend und bei jedem Verfasser anders ist.

Wir teilen den Neugeborenenikterus mit KÜNZER (67) nach ätiologischen Gesichtspunkten wie folgt ein:

I. Ikterus infolge Insuffizienz des Fermentsystems

1. Physiologischer Neugeborenenikterus
2. Verstärkter Neugeborenenikterus
3. Morbus CRIGLER-NAJJAR (19)
4. GILBERT'sche Krankheit

II. Ikterus infolge erhöhten Bilirubinanfalls

1. Angeborener (hereditärer) hämolytischer Ikterus
   a) Hereditäre sphärozytäre Erythrozytopathie
   b) Hereditäre nicht sphärozytäre Erythrozytopathie
2. Erworbener hämolytischer Ikterus
   a) Morbus hämolyticus neonatorum
   b) Heinzkörper-bedingte Erythrozytolyse
   c) Infektiös-toxisch bedingte Erythrozytolyse
   d) Gewebsblutung

III. Ikterus infolge hepatozellulärer Degeneration

1. Galaktosämie
2. Bakterielle Krankheiten
   a) Septische Infektionen
   b) Angeborene Lues
   c) Listeriose

3. Angeborene Toxoplasmose
4. Viruskrankheiten
   a) Zytomegalie
   b) Hepatitis epidemica und sog. Inokulationshepatitis
   c) Coxsackie-B-Virusinfektion
5. Riesenzellhepatitis
6. Angeborene Lebercirrhose

IV. Ikterus infolge Behinderung des Galleflusses

1. Angeborener extrahepatischer Gallengangsverschluß
2. Angeborener intrahepatischer Gallengangsverschluß
3. "Syndrom der eingedickten Galle"

Als Neugeborenenikterus in unserer Betrachtung, den wir zum Abnabelungszeitpunkt in Beziehung setzen, gilt der verstärkte (physiologische), d.h. nicht serologisch bedingte Ikterus. Es ist eine Hyperbilirubinämie, die genau wie der Ikterus gravis hämolyticus zu Kernikterus führen kann,und die durch ihre Häufigkeit Hauptursache für die Indikation zur Austauschtransfusion ist. Es wäre unrichtig, in diesem Zusammenhang von Stoffwechselstörungen, selbst vorübergehender Art, zu sprechen, da es sich hierbei nicht um einen zuvor intakten Stoffwechsel handelt, sondern um eine ziemlich rasche und zwangsweise erfolgende Adaptation, um eine Krise im biologischen Sinne. Erst nach kleineren und größeren Schwankungen funktioneller Art wird das für das spätere Leben charakteristische

physiologische Gleichgewicht erreicht. MARTIUS (82) spricht von einem Belastungsikterus, der nach FANCONI (32) eine Anpassungsstörung darstellt. Der Neugeborenenikterus, von dem wir in dieser Arbeit sprechen, ist nur ein Beispiel von vielen Stoffwechselveränderungen in der Neugeborenenperiode, die aber alle durch eine bestimmte Dauer und durch die Kulmination um den vierten Tag post partum gekennzeichnet sind.

2. Theorien über die Entstehung der Neugeborenen-Hyperbilirubinämie chronologisch geordnet

Obwohl schon Johann Jakob DUMMELI 1769 (27) zwischen einem gutartigen und einem bösartigen in utero erworbenen Ikterus unterschieden hat, beschäftigt die Geburtshelfer und Pädiater heute noch immer die Frage nach der Ursache des physiologischen Ikterus neonatorum und seiner stärkeren Ausprägung der nicht serologisch bedingten Hyperbilirubinämie, die wegen der großen individuellen Schwankungsbreite der Serumbilirubinwerte nur schwer voneinander abzugrenzen sind.

Da das Bilirubin zur Hauptsache aus dem Abbau des Hämoglobins stammt und von der Leber ausgeschieden wird, hat man dem Blutabbau und der Leberfunktion besondere Bedeutung beigemessen.

Anfänglich wurden meist mechanische Ursachen für die Entstehung des Neugeborenenikterus verantwortlich gemacht.

So stellt R. VIRCHOW 1849 und 1856 (125 u. 126) katarrhalische Schwellung bzw. eine Verstopfung des Ductus choledochus durch Schleimpfröpfe in den Vordergrund, während CRUSE (20) einen Verschluß der Gallengänge durch Epitheldesquamation annimmt. Auch an eine Verengerung des Hauptgallenganges wurde gedacht, da LADD (71) tatsächlich solche Verengerungen bzw. Stenosen anläßlich von Operationen beobachtete. Diese mechanische Theorie sei hier auch deshalb angeführt, weil neuerdings nachgewiesen wurde, daß es in seltenen Fällen möglicherweise durch Eindickung von Galle in den Gallengängen zum Verschlußikterus kommen kann (90). Man spricht auch vom "inspissated bile syndrom".

Nachdem erkannt worden war, daß die Gelbsucht bei mechanischem Verschluß der Gallenwege anders verlief als beim gewöhnlichen Neugeborenenikterus und daß nur in ganz vereinzelten Fällen pathologisch-anatomisch mechanische Ursachen nachweisbar waren, wurde die Ursache des Ikterus neonatorum eine Zeitlang vorwiegend in infektiösen und septischen Vorgängen gesucht, was bei den damals z.T. in Säuglingsheimen gehäuft auftretenden enteralen Störungen und pyogenen Infektionen vielleicht berechtigt erscheint. So finden wir diese Ansicht bei QUISLING (95), von REUSS (97) und UNGER (114). Auch CZERNY und KELLER (22) vertreten noch 1925 in ihrem Handbuch für Ernährungsstörungen des Kindes die Ansicht, daß der Neugeborenenikterus auf enterale Infekte beruhe und bei Besserung der hygienischen Verhältnisse selten werde. HERZFELD (47) versucht

noch 1911 zu beweisen, daß der Neugeborenenikterus durch Verschlucken infizierten Scheidenschleims aus den Geburtswegen entstanden kommt. Während bei infektiösen Erkrankungen wie Hepatitis epidemica, Icterohaemorrhagie, Toxoplasmose und Lues der Zusammenhang zwischen Ikterus und Krankheitserreger gesichert ist, weiß man dagegen heute, daß die Ursache des Ikterus neonatorum simplex oder prolongatus bisher nicht im infektiösen Vorgängen zu suchen ist.

Andere Theorien, die heute ebenfalls nicht mehr haltbar sind, wie z.B. die ansicht KNÖPFELMACHERs (5°), der einen zu niedrigen Exkretionsdruck der Leberzelle annimmt, stellen allenfalls mechanische Momente in den Vordergrund oder sind rein spekulativ wie die Theorie von ULRICH (44), die besagt, daß der Ikterus durch Resorption des Gallenfarbstoffes aus dem Nekrotium des Darminhaltes entstehe.

Die ersten exakteren Untersuchungen zum Problem des Ikterus neonatorum machten VLPIUS (°°°) und HIRSCH (40), die erstmals den [illegible] des Neugeborenen in der Nabelvene und im Blut während der ersten Lebenstage untersuchten. Beide fanden [illegible] Werte in Nabelvenenblut bei [illegible]; gegenüber den Werten beim Erwachsenen erhöht ist und später nach der Geburt noch weiter ansteigt, um erst [illegible] abzufallen. Auch stellten sie fest, daß zwischen der Höhe der Bilirubinkonzentration im Serum und dem Hautikterus gewisse Parallelen zu ziehen sind. D.h. es ist [illegible] daß ein Hautikterus meist bei [illegible]

bestimmter Bilirubinkonzentration auftritt. Ebenso wurde beobachtet, daß die Bilirubinerhöhung bei Frühgeborenen besonders ausgeprägt ist und lange andauert. Weiterhin fiel YLPPÖ (136) auf, daß nicht-ikterische Säuglinge in den ersten fünf Tagen etwas mehr Gallenfarbstoff in Stuhl und Urin ausscheiden als ikterische. Die Befunde von YLPPÖ (136) über das Verhalten des Bilirubins im Serum wurden durch JOHNS und FARBER (101) und KNÖPFELMACHER und KOHN (62) erweitert, die mit der van den BERGH-Reaktion (7) nachwiesen, daß das Bilirubin beim Neugeborenenikterus indirekt reagiert. Man kam auf Grund all dieser Beobachtungen zu dem Schluß, daß die Ursache des erhöhten Bilirubingehaltes im Blute in einer noch unvollständigen Ausbildung der Leberfunktion zu suchen sei. Diese hepatogene Theorie YLPPÖS (136) über die Entstehung des Neugeborenenikterus postuliert eine relative Ausscheidungsinsuffizienz der Leber, wahrscheinlich infolge Übergroßen Angebotes.

Die Frage nach der Herkunft des Gallenfarbstoffes im Neugeborenenblut hat verschiedene Untersuchungen veranlaßt. HELMAN (44) glaubte 1931 durch Bestimmung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobinwertes bei den ikterischen Neugeborenen einen vermehrten Blutabbau nachgewiesen zu haben, so daß die hämatogene Entstehungstheorie ins Gespräch kam. Zu ähnlichen Ergebnissen wie HELMAN kamen JOSEPHY, BACH und FALKOF 1934 (107) auf Grund von Eisenstoffwechseluntersuchungen, während HEYNEMAN 1935 (46)

keinen Zusammenhang zwischen Erythrozytenabfall und Auftreten von Ikterus feststellen konnte. Andere Autoren, die einen Grund für die vermehrte Hämolyse suchten, vertraten die Meinung, daß der Zeitpunkt der Abnabelung in Zusammenhang mit dem Auftreten des Ikterus stehen könnte , denn SCHÜCKING (106) hatte 1877 bereits festgestellt, daß durch eine späte Abnabelung des Kindes ca. 100 ccm Blut auf den Säugling übergehen. Dieses Blut könnte dann , so schloß man, für einen vermehrten Anfall von Bilirubin verantwortlich sein.

Von anderen Verfassern wird die Plazenta für das Auftreten des Ikterus verantwortlich gemacht. So stellen GOTTLIEB und KEARNS 1931 (38) einen engen Zusammenhang zwischen degenerativen Veränderungen der Plazenta und dem Auftreten des Neugeborenenikterus fest.

Osamu HIROKAWA (92) nimmt auf Grund von experimentellen Untersuchungen mit mütterlichem Blut und Nabelschnurblut an, daß die Hämolyse beim Neugeborenenikterus auf das Vorhandensein eines Hämolysefaktors zurückzuführen ist, der in der Plazenta entsteht, dort vom frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft an aufgespeichert wird und erst mit Wehenbeginn im kindlichen und mütterlichen Blut in Erscheinung tritt und eine elektive Affinität zu den weniger resistenten kindlichen Erythrozyten hat. Sowohl die fetalen als auch die Erythrozyten Nichtschwangerer sind elektiv fähig, den Hämolysefaktor zu absorbieren, während die Erythrozyten schwangerer Frauen völlig refraktär gegenüber der hämoly-

sierenden Wirkung bleiben. Bei den Neugeborenen ist der sogenannte H-Faktor noch längere Zeit nachweisbar. Die in Prozentzahlen angegebenen Blutveränderungen, die der H-Faktor bei Ratten verursacht, werden als H-Faktor-Titer angegeben. Der H-Faktor ist nicht identisch mit normalen Hämolysinen und wird hauptsächlich in der Globulinfraktion gefunden. Weitere bestätigende Untersuchungen liegen über diese Theorie nicht vor.

Einen neuen Auftrieb erhielt die Theorie der hämatogenen Entstehung des Ikterus neonatorum durch die Feststellung von HASELHORST und STROMBERGER (43) und von EASTMAN (28), daß das Nabelschnurblut nur zu 50 % mit Sauerstoff gesättigt ist. Bei ruhendem Uterus wurden sogar nur 3,5 Vol% Sauerstoff in der Nabelvene und 0,9 Vol% in der Nabelarterie festgestellt, was einer Sättigung von weniger als 20 % entspricht.

Auf diesen letzten Befunden bauten HOFFMANN und ANSELMINO (52) ihre rein hämatogene Theorie der Ikterusentstehung auf, die sämtliche damals bekannten Tatsachen über den Ikterus neonatorum in einer recht überzeugenden Weise zu erklären schien. Die Autoren postulierten, daß die Frucht unter extremem Sauerstoffmangel stehe und deshalb dieselben Kompensationsmechanismen einträten, wie sie bei Aufenthalt in größeren Höhen bzw. im Tierexperiment in der Unterdruckkammer zu beobachten sind, also vor allem eine Zunahme von Hämoglobin, Erythrozyten und Blutvolumen. Im Moment der Geburt, bei Besserung der Sauerstoffversorgung,

kämen diese Kompensationsmechanismen in Wegfall und durch einen raschen Abbau der Erythrozyten käme es zu einer Anhäufung des Bilirubins im Blut. Als Beispiel für den raschen Abfall des kindlichen Hämoglobins führten sie die Zahlen von BÖRNER (13) an, der innerhalb von 14 Tagen einen Abfall von 22,2 auf 16,0 g% feststellte. Auch Untersuchungen, die eine verminderte osmotische Resistenz der Erythrozyten ergaben, wurden als Stütze der hämatogenen Blutmauserungstheorie angeführt.

Diesem scheinbar so gut fundierten theoretischen Gebäude wurde in der Folgezeit allmählich eine tragende Stütze nach der anderen entzogen, so daß es letztlich in sich zusammenstürzte. Die meisten Voraussetzungen erwiesen sich bei späteren Untersuchungen als nicht richtig - zumindest nicht in der angenommenen Größenordnung.

So wies schon HERLITZ (46) mit dem Bromsulphaleintest nach, daß Neugeborene, besonders Untergewichtige, eine gegenüber der Norm erhöhte Farbstoffretention zeigen. Auf diese Weise kam man zu der Ansicht, daß neben dem Abbau der überschüssigen Erythrozyten doch eine gewisse Leberinsuffizienz für den Ikterus neonatorum verantwortlich sein muß.

In der Folgezeit wurden immer mehr Zweifel daran geäußert, daß nach der Geburt Erythrozyten in großem Maße abgebaut werden. 1941 stellte VAHLQUIST (117) fest, daß es bei Aufhebung von Unterdruck im Tierversuch keineswegs regelmäßig zu Bilirubinvermehrung kommt. Er kommt zu dem Schluß,

daß die bisherigen Arbeiten keinen Beweis für einen erhöhten Blutzerfall erbrächten, denn das Absinken der Erythrozytenzahlen und der Hämoglobinwerte ließen sich durch eine verminderte Regeneration nach der Geburt erklären.

In den Arbeiten von WEGELIUS (131) und FINDLAY (33) wurde zudem festgestellt, daß in den ersten Stunden oder Tagen nach der Geburt der Hämoglobinwert und die Erythrozytenzahlen noch etwas ansteigen, was auf die bei der Geburt beträchtliche Retikulozytose zurückzuführen sein kann. In den folgenden Tagen fällt der Hämoglobinwert nur langsam ab, die Erythrozytenzahlen vermindern sich erst nach der zweiten Woche in vermehrtem Maße, so daß jedenfalls in den ersten zehn Tagen nach der Geburt, also während der Periode der höchsten Ikterusfrequenz, kein wesentlicher Blutabbau nachgewiesen werden kann. Zwei weitere Punkte tragen dazu bei, eine hämolytische Krise nach der Geburt unwahrscheinlich zu machen. Erstens ergaben Neubestimmungen des Blutvolumens von ROBINOW und HAMILTON 1940 (98) sowie mit radioaktivem P^{32} durch MOLLISON, VEALL und CUTBUSH 1950 (89) wesentlich niedrigere Werte und auch die starke Abnahme in den ersten Tagen konnte von diesen Verfassern nicht bestätigt werden. Zweitens hat sich auch herausgestellt, daß die von HASELHORST und STROMBERGER 1930 (43) gefundenen Werte für die Sauerstoffsättigung des Nabelvenenblutes eine Ausnahme darstellten und daß nach SMITH (108) und WALKER und TURNBULL (127) am Termin mit einer Sauerstoffsättigung von 50-60 % gerechnet werden darf.

Damit ist aber der Anreiz zur Polyglobulie weniger ausgeprägt, besonders wenn man berücksichtigt, daß die arteriovenöse Sauerstoffdifferenz beim Feten wesentlich größer ist als beim Erwachsenen, der Sauerstoff also trotz seines niedrigen Druckes gut ausgenutzt wird. Damit fällt die Hauptstütze der Reakklimationstheorie. Dagegen wurde der Befund einer verzögerten Bromsulphalein-Ausscheidung von HERLITZ (46) durch MOLLISON und CUTBUSH (88) von neuem bestätigt.

In der Zwischenzeit war, nach Entdeckung des Rh-Faktors durch LANDSTEINER und WIENER (72), die Ätiologie der fetalen Erythroblastose im Sinne eines hämolytischen Ikterus durch Rh-Inkompatibilität von LEVINE und Mitarb. (77) geklärt worden. Dies führte dazu, daß verschiedene Autoren beim Ikterus neonatorum Sensibilisierungsvorgänge mit Hämolyse als mögliche Ursache annahmen. Diese Ansicht ist jedoch nicht haltbar, besteht doch bei vielen Fällen von Neugeborenenikterus keine Blutgruppenverschiedenheit zwischen Mutter und Kind. All diese Ergebnisse führten immer mehr dazu, die hepatogene Theorie der Ikterus-Ätiologie in den Vordergrund zu rücken, was durch die Untersuchungen von VEST (119,120) immer mehr berechtigt erschien. Er kann frühere Untersuchungen bestätigen, daß der Hauptabfall der Erythrozyten und des Hämoglobins in der zweiten bis dritten Lebenswoche erfolgt, das spricht eindeutig dagegen, daß die Erythrozytenabnahme bzw. der Hämoglobinabbau nach der Geburt in ursächlichem Zusammenhang mit dem Auftreten des

Ikterus stehen. Auch nach BETKE (9) spielt der vermehrte Blutzerfall keine Rolle für die Entstehung der Hyperbilirubinämie. Die Bestimmung der Überlebenszeit der Erythrozyten mit radioaktivem Chrom und mittels Differentialagglutination (ASHBY-Test) (4) ergibt allerdings eine deutliche Verkürzung der Lebensdauer. Der Anfall an Gallenfarbstoff während dieser Zeit ist damit nach VEST (120) etwa 1 1/2 bis 2mal so groß wie später, kann aber bei reifen Neugeborenen von der Leber, manchmal mit Ausnahme der Zeit unmittelbar nach der Geburt, bewältigt werden. Er ist somit sicher nicht die Ursache eines stärkeren Neugeborenenikterus. In einer anderen Versuchsreihe zeigte VEST zusammen mit GRIEDER 1961 (123), daß bei Neugeborenen keine sicheren Beziehungen zwischen Plasma-Bilirubinkonzentration und der mit Cr^{51} gemessenen Halbwertzeit der roten Blutzellen bestehen. Obgleich die Halbwertzeit eine erhebliche Schwankungsbreite zeigte (14,5 bis 36 Tage), wiesen die Kinder mit vermehrter Hämolyse keine stärkere Hyperbilirubinämie auf als die anderen. Der physiologische Ikterus wird danach in erster Linie durch die verminderte Ausscheidungskapazität der Leber verursacht, die Blutmauserungsrate ist von nachgeordneter Bedeutung. Die schwereren Erscheinungen bei Frühgeborenen gegenüber Reifgeborenen kommen nur durch die Übersteigerung der Vorgänge zustande, die zum physiologischen Ikterus des Reifgeborenen führen. Auch der verstärkte Ikterus des Reifgeborenen ist auf eine stärkere Einschränkung der Ausscheidungskapazität der Leber, die durch zusätzliche Noxen, die oft unbe-

kannt sind, zurückzuführen. VEST (121) führte nun, um die Leberinsuffizienz besser zu fassen, Untersuchungen der Leberfunktion bei Reifgeborenen und Frühgeborenen durch, wobei sich ergab, daß der Anstieg des Bilirubins auf dem Unvermögen der kindlichen Leber beruht, den Gallenfarbstoff mit Glucuronsäure zu koppeln und damit wasserlöslich und zugleich ausscheidungsfähig zu machen. VEST wies nicht nur eine verzögerte Elimination von intravenös verabreichtem Bilirubin nach, sondern auch eine verlangsamte Bildung von Glucuroniden nach Belastung mit Azetanilid und p-Aminophenol. Mit Besserung des Glucuronidierungsvermögens fiel das Bilirubin rasch ab. Versuche in vitro mit Leberschnitten von Ratten ergaben, daß das Bildungsvermögen der Leber für Glucuronide bei jungen Tieren weniger entwickelt ist als bei erwachsenen Ratten. Nach LEBNÖTER und VEST (29) konjugieren Leberhomogenate von neugeborenen Mäusen Aminophenol überhaupt nicht, was für das Fehlen jeglicher Fermentaktivität der Glucuronsäuretransferase spricht. Durch Papierchromatografie wurde bestätigt, daß Bilirubin in der Galle und im Urin als Glucuronid ausgeschieden wird, während es im Serum als freies Bilirubin vorliegt. Parallel mit der Glucuronidierungsschwäche der Leber sind andere Leberfunktionen, wie die Kupplung von intravenös verabreichter Benzoesäure mit Glykokoll und die Bildung von Prothrombin, ebenfalls noch wenig entwickelt.

Nach unseren heutigen Erkenntnissen über die Entstehung des Neugeborenenikterus hängt der Grad des Bilirubin-

anstiegs nach der Geburt hauptsächlich von der Geschwindigkeit ab, mit der die Leber durch Enzymadaptation das Glucuronidkopplungsvermögen erwirbt. Da sowohl das Gewicht als auch die Länge des Neugeborenen bei der Geburt der erlangten Reife parallel gehen (wenn auch nicht mit absoluter Strenge), wird man wohl nicht fehlgehen, wenn man aus der beobachteten Beziehung zwischen Geburtsgewicht- bzw. -länge und Bilirubinkonzentration im Serum folgert, daß der Reifegrad des Organismus einen bestimmenden Faktor für die Geschwindigkeit dieser Enzymadaptation darstellt. Für diese Annahme sprechen ebenfalls die Ergebnisse von SCHELLONG (100) bei Frühgeborenen. In Übereinstimmung mit anderen Autoren (55,86,118,119,120) stellte SCHELLONG fest, daß Frühgeborene in den ersten Lebenstagen höhere Bilirubinkonzentrationen aufweisen. WERNER und MÖHLMANN (133), die die Serumkonzentration der freien Fettsäuren aus dem Vena-cava-Blut nach Austauschtransfusion etwa vier bis sechs Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme untersuchten, stellten eine signifikante Erhöhung der Serumwerte fest, wobei mit zunehmenden Bilirubinwerten die freien Fettsäuren anstiegen. Die Verfasser zeigen mit ihren Untersuchungen ein weiteres Beispiel für die Leberinsuffizienz.

Einige Autoren haben sich damit beschäftigt, diesen funktionellen Gegebenheiten pathologisch-anatomische zuzuordnen. So hat EMERY (30) festgestellt, daß die Rückbildung des linken Leberlappens, der vor der Geburt beim Feten überwiegt, direkt nach der Geburt beginnt und im allgemeinen am Ende der ersten Woche abgeschlossen ist,

so daß dann der rechte Leberlappen überwiegt. Die Rückbildung soll so akut einsetzen, daß der Verfasser von partieller Nekrose des linken Lappens spricht, die er sich durch den post partum veränderten Blutgehalt der Leber erklärt. EMERY vermutet, daß nicht nur eine genaue zeitliche Übereinstimmung der partiellen Leberinvolution mit dem physiologischen Ikterus neonatorum besteht, sondern auch ein ursächlicher Zusammenhang.

STEGMANN (109) zeigte an Hand quantitativ morphologischer Untersuchungen über das Leberwachstum an der weißen Maus, daß das Organwachstum ganz bestimmten Gesetzmäßigkeiten unterworfen ist, die der Allgemeinentwicklung des Tieres parallel gehen. Aus der embryonalen Leberanlage vergrößert sich die Leber durch Teilungswachstum bis zu einem bestimmten Lebergewicht, bei dem die sogenannte Zellkonstanz erreicht ist. Von jetzt an setzt das Vergrößerungswachstum bzw. Leistungswachstum ein, d.h. das Organ wächst jetzt durch Vergrößerung der bis dahin gebildeten Leberzellen. Wenn man diesen Gesetzmäßigkeiten allgemeine biologische Bedeutung zubilligt, muß man auch beim menschlichen Neugeborenen Ähnliches Verhalten erwarten. Zeitlich gesehen fällt diese entscheidende Wachstumsänderung der Leber mit einer völlig veränderten Funktionsbeanspruchung zusammen, nämlich beim Menschen mit dem Übergang vom intrauterinen Leben zum extrauterinen. Die auf Grund klinischer Untersuchungen angenommene Unreife der Leber wäre auf diese Weise auch morphologisch zwanglos zu erklären. Das morpho-

logische Substrat der passageren Insuffizienz oder Unreife der Leber läge danach im Übergang vom Teilungszuwachs zum Leistungswachstum.

Der verstärkte (physiologische) Neugeborenenikterus bzw. die nicht serologisch bedingte Hyperbilirubinämie beruht nach modernen Erkenntnissen, wie oben schon einmal angedeutet, auf einer zusätzlichen Beeinträchtigung des ohnehin kaum ausreichenden Konjugationsmechanismus. Ursächlich kommen als zusätzliche Faktoren in Frage:

1. Hypoxie

   Sauerstoffmangel verursacht wahrscheinlich die meisten Fälle von sonst nicht erklärbarer gesteigerter Hyperbilirubinämie (17). Beispielsweise sahen MILLER und REED (87) 1958 bei postnatalen Respirationsstörungen das Serumbilirubin signifikant erhöht. Langdauernde Geburten, spätes Einsetzen der Atmung und mit Zyanose einhergehende Erkrankungen des Respirationstraktes wirken in demselben Sinne (139). Sauerstoffmangel kann einmal einen unmittelbaren Einfluß auf die verschiedenen enzymatischen Konjugationsschritte nehmen, die Sauerstoff erfordern; er bewirkt zum anderen aber auch einen raschen Schwund der Glykogenvorräte im Organismus und speziell in der Leber (91). Besteht dann Kohlenhydratmangel, so leidet die Uridindiphosphat-Glucuronsäure-Synthese Mangel an Ausgangssubstanz und Energieträgern.

2. Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels
   Außer durch Anoxie kann es anderweitig zu Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel kommen. Angeborener Darmverschluß, extrem kohlehydratarme Ernährung erzeben Kohlenhydratmangel im Neugeborenenalter. Auch der Ikterus von Neugeborenen diabetischer Mütter geht auf das Konto des

Mangels an Kohlenhydraten. Auch galaktosämische Neugeborene zeigen starke Gelbsucht, denn der Glukosespiegel sinkt ab, wenn die Galaktosekonzentration des Blutes ansteigt. Der Galaktose-Hypoglykämie kommt vielleicht sogar allgemeine Bedeutung zu, da selbst bei nicht galaktosämischen Neugeborenen nach einer Milchmahlzeit die Blutglukose absinken kann (25).

3. Pharmaka

Alle Substanzen, die Neugeborene als Glucuronide ausscheiden (Adrenalin, Corticosteroide, Oestrogene, Serotonin, Thyroxin und körperfremde Substanzen wie Azetanilid, o - Aminophenol, Barbiturate, Chloramphenicol, Madribon, Morphin und Salizylsäure), können dazu führen, daß die Bilirubinkonjugation konkurrierend gehemmt wird. LAURITZEN und LEHMANN (75) kamen sogar zu der Arbeitshypothese, daß die relative Konjugierungsinsuffizienz der Leber nicht primär gegeben sein dürfte, sondern daß diese erst durch die hohe Belastung der Hormonkonjugierung in den ersten Lebenstagen manifest wird. Die Hormonkonjugierung tritt dabei in Konkurrenz zur Bilirubinkonjugierung. Die Konjugierungskapazität der Leber reicht dann für beide Aufgaben nicht mehr aus. Dabei werden die Hormone offenbar bevorzugt gepaart. Dies dürfte besonders für die reduzierten Steroide gelten. Besonders in den ersten Tagen der Neugeborenenperiode müssen große Mengen plazentarer und eigener adrenaler Steroidhormone vom Kind in konjugierter Form mit dem Harn ausgeschieden werden. Zusätzlich gehen noch mit der Muttermilch plazentare Steroide auf das Neugeborene über. In der Muttermilch wurden neben Oestrogenen Gestagenmetabolite und Schilddrüsenhormone nachgewiesen.
Bei langdauernden Geburten wurden Hyperbilirubinämien beschrieben, die man auf O_2-Mangel zurückführte.

MARTIUS (82) spricht vom Belastungsikterus auf Grund von O_2-Mangel. Infolge des Stress sind jedoch die Corticosteroidwerte gegenüber Kontrollwerten stark erhöht, so daß man diese Gegebenheit und nicht den O_2-Mangel als primäre Ursache für die Hyperbilirubinämien annehmen kann. Auch bei Frühgeborenen ist neben der starken Unreife eine vermehrte Steroidausscheidung nachgewiesen worden. Von SCHELLONG (100) wird der Belastungsikterus, wie ihn MARTIUS postuliert, ebenfalls abgelehnt.

Andererseits gibt es Medikamente, welche die Bilirubinkonjugation direkt hemmen wie Synkavit (118), Chlorpromazin und bestimmte Steroide (74).

4. Transitorische familiäre Neugeborenenhyperbilirubinämie

Es gibt Seren von Kindern, die einen starken Hemmeffekt auf die Bilirubinglucuronidierung in Rattenleberschnitten ausüben (2). Die Natur der Hemmstoffe ist noch nicht geklärt.

5. Es wurde außerdem festgestellt, daß Geschlecht, Geburtenzahl und initialer Gewichtsverlust einen gewissen Einfluß auf die Häufigkeit und Intensität der Neugeborenenhyperbilirubinämie haben sollen. So fand man, daß die Serumbilirubinkonzentration bei neugeborenen Knaben im Durchschnitt länger ansteigt und eine größere Höhe erreicht als bei neugeborenen Mädchen. Diese Feststellungen gelten sowohl für Reifgeborene als auch für Frühgeborene (100). REICH und MARTIN (96) konnten eine Geschlechtsdifferenz nicht feststellen, jedoch eine gegensinnige Beziehung zwischen Geburtsgewicht und mittleren Serumbilirubinmaxima bestätigen. Bei Kindern Erstgebärender wurde ein geringfügig höheres Vorkommen der Gelbsucht festgestellt, als bei Kindern Mehrgebären-

der (51). Das könnte mit dem etwas geringeren Geburtsgewicht der Erstgeborenen zusammenhängen (20), während MARTIUS (82) mehr die stärkere Belastung durch die Geburt (längere Geburtsdauer) als Ursache annimmt.

Während bei Frühgeborenen eine deutliche, wenn auch nicht besonders straffe Beziehung zwischen initialem Gewichtsverlust und maximal erreichter Serumbilirubinkonzentration feststellbar war, ließ sich nach SCHELLONG (100) eine derartige Relation bei reifen Neugeborenen nicht so deutlich nachweisen. Wie die Zusammenhänge wirklich sind, ist schwer zu sagen. Einerseits ist denkbar, daß ein starker Ikterus zu vermehrter Abnahme des Körpergewichtes führt, andererseits daß der starke Gewichtsverlust eine höhere Konzentration des Bilirubins zur Folge hat. Schließlich muß erwogen werden, daß der größere Gewichtsverlust und die ausgeprägte Bilirubinämie bei den betroffenen Frühgeborenen in gleicher Weise Ausdruck der stärkeren Unreife des Organismus sind.

c. Wehenmittel

Den Autoren MENZEL und WOLF (84) fiel bei einigen Zwillingspaaren, bei denen ein übereinstimmender Reifegrad der Leber am ehesten angenommen werden darf, ein abweichender Verlauf des Ikterus neonatorum auf. Bei der Verabreichung von Wehenmitteln vor der Geburt des ersten Zwillings entwickelten die Erstgeborenen einen deutlich stärkeren Ikterus als die Zweitgeborenen. Wenn zur Entwicklung des zweiten Zwillings Wehenmittel erforderlich waren, lag das Bilirubinmaximum beim zweiten Zwilling wesentlich höher. Bei medikamentös unbeeinflußter Spontangeburt wichen die maximalen Bilirubinwerte bei beiden Zwillingen nur geringfügig voneinander ab. Auf Grund dieser Ergebnisse folgte eine Überprüfung der medikamentösen Geburtsleitung bei sämtlichen untersuchten Frühgeborenen, wobei sich herausstellte, daß

durch die Verabreichung von Wehenmitteln der Ikterus neonatorum bei Frühgeborenen begünstigt wird. Zwei Angriffspunkte wurden als Wirkungsmechanismus in Betracht gezogen. Man diskutiert erstens eine direkte Beeinträchtigung des kindlichen Bilirubinstoffwechsels durch einen diaplazentaren Übertritt der Wehenmittel und zweitens eine Störung des kindlichen Stoffaustausches in der Plazenta während einer forcierten und frequenten Wehentätigkeit mit eventuell hypoxischer Schädigung der kindlichen Leberfunktion. Eine Beeinflussung des Bilirubinstoffwechsels, wie sie vergleichsweise bei anderen Medikamenten (Sulfonamide, synthetische Vit.- K - Präparate), die die Mutter erhielt, nachgewiesen wurde, ist durch die Wehenmittel nicht anzunehmen. Man vermißt nämlich einen verstärkten Ikterus neonatorum, wenn die angewandten Wehenmittel nur eine geringe Wehentätigkeit auslösen oder ganz versagen. Eine hochgradige Einschränkung oder Unterbrechung des plazentaren Stoffaustausches kann bei maximal forcierten Wehen und beim Tetanus uteri eintreten. Die besondere Störempfindlichkeit der Leber bei einer mechanischen Drosselung der plazentaren Durchblutung ergibt sich aus ihrer Hauptversorgung durch die Vena umbilicalis. Die Annahme ist deshalb naheliegend, weil die Verabreichung von Wehenmitteln zu einer reversiblen hypoxischen Schädigung der Leber führen kann, wodurch die schon insuffiziente Leberfunktion der Frühgeborenen zusätzlich belastet wird.

REICH und MARTIN (96) stellten hingegen fest, daß Wehenmittel, die der Gebärenden bei Geburtsbeginn oder unter der Geburt verabreicht wurden, keinen Einfluß auf die Höhe des Bilirubinspiegels hatten.

3. Pathophysiologie des Bilirubinstoffwechsels

Bilirubin entsteht im Organismus durch den Abbau des roten Blutfarbstoffes, der beim Erythrozytenuntergang freigesetzt wird. Diese Tatsache ist mittels N^{15} Glykokoll von LONDON und Mitarb. (79) nachgewiesen worden. Zu vernachlässigende Bilirubinquellen sind Myoglobin und die Häminfermente wie Cytochrome, Katalase und Peroxydase. Von den Abbauprodukten des Hämoglobins finden Eisen und Globin eine Wiederverwendung im Stoffwechsel, während die Pyrrolkomponente des Hämoglobins aus dem Körper entfernt wird.

Zum Abbau des Hämoglobins sei hier soviel gesagt, daß zuerst der Porphyrinring zwischen Pyrrolkern I und II gesprengt wird, es entsteht zunächst Verdoglobin. Unter Abspaltung von Globin und Eisen wird daraus Biliverdin, das dann zu Bilirubin reduziert wird. Aus einem Molekül Hämoglobin werden vier Moleküle Bilirubin, d.h. aus einem Gramm Hämoglobin entstehen 35 mg Bilirubin. Die Bilirubinquellen des Neugeborenen speziell resultieren ebenfalls zum größten Teil aus der Blutmauserung.
Über andere in Frage kommende Quellen, die außerdem existieren sollen, herrscht noch keine Klarheit.

Der Neugeborenen-Erythrozyt weist mehrere Besonderheiten auf. Die Bestimmung der Halbwertszeit mit Cr^{51} markierten Erythrozyten von GILARDI und MIESCHER 1957 (37), VEST 1959 (118) und HOLLINGWORTH 1955 (54) und die Berechnung

der Erythrozytenlebensdauer aus der Reifungszeit der Neugeborenen-Retikulozyten von KÜNZER 1955 (66) und METZROTH 1956 (85) ergeben eine verkürzte Lebensdauer der Erythrozyten. Weitere Besonderheiten des Neugeborenen-Erythrozyten sind sein Gehalt an fetalem Hämoglobin, seine besondere Empfindlichkeit gegenüber mechanischen Traumen (105) und gegen Wärmeeinwirkung (10); außerdem herrscht eine ausgeprägte Anisozytose vor (132).

Als Ort der Bilirubinbildung gilt heute auf Grund der Untersuchungen von ASCHOFF 1925 (3) das RES einschließlich der von KUPFER'schen Sternzellen.

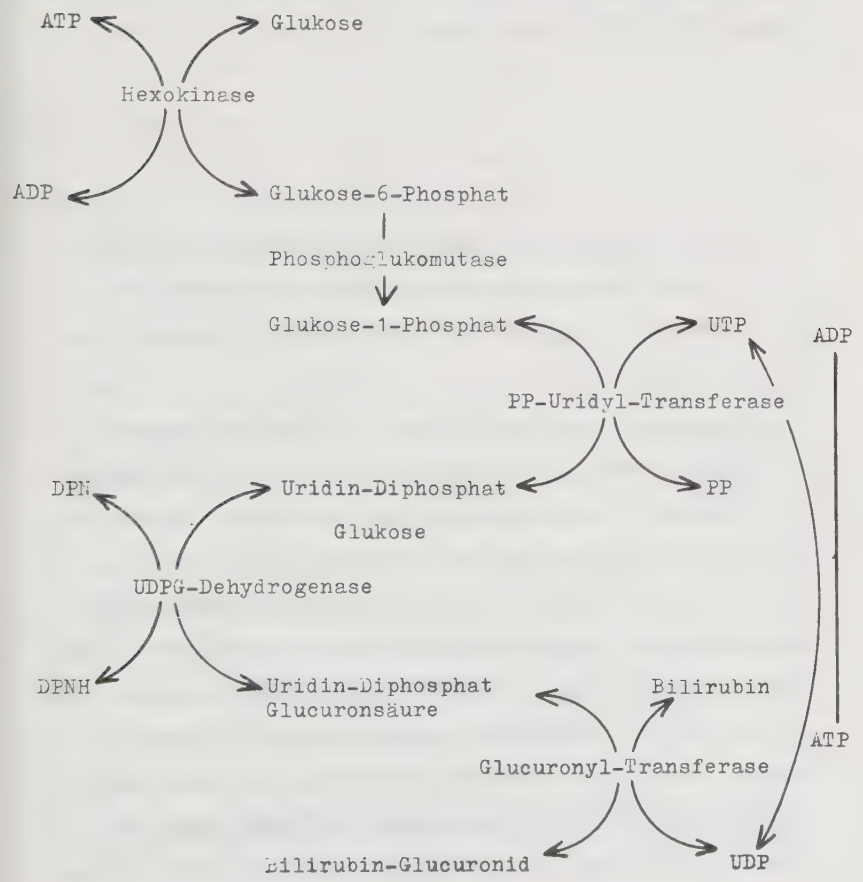
Das beim Blutfarbstoffabbau entstehende Bilirubin ist nach BILLING und Mitarb. (11) und SCHMID (102) freies Bilirubin. Es ist bei physiologischem pH wasserunlöslich und gibt die indirekte Diazoreaktion, d.h. es kommt im Serum durch Diazobenzolsulfonsäure zur Rotfärbung erst nach Zusatz eines Lösungsvermittlers wie Alkohol oder Coffein. Auf Grund der Löslichkeitsverhältnisse scheiden weder Leber noch Niere freies, d.h. indirektes oder unkonjugiertes Bilirubin aus. Nach KLATSKIN und BUNGARDS (60) wird Bilirubin im Plasma zum größten Teil an Albumin gekoppelt. Das freie Bilirubin ist gut lipoidlöslich und kann somit leicht in die zentralnervöse Substanz eindringen, was der Kernikterusentstehung förderlich ist (18).

Das mit Diazoreagenz direkt reagierende Bilirubin entsteht durch Veresterung der Karboxylgruppen mit einem oder zwei

Glucuronsäureresten. Dadurch ist Bilirubin bei physiologischem pH wasserlöslich, was die Ausscheidung in Galle und Harn ermöglicht. Die Bilirubinglucuronide sind im Plasma vorzugsweise an Albumine gebunden. Die Diglucuronidbindung erfolgt überwiegend in der Leberzelle, hingegen entsteht das Monoglucuronid anscheinend extrahepatisch wie Untersuchungen an hepatektomierten Tieren von HOFFMANN und Mitarb. (53) ergeben haben. Man nimmt heute mit ZUELZER und BROWN (139) an, daß das Monoglucuronid die intrahepatische Diglucuronidbildung erleichtert.

Die Biosynthese der Bilirubinglucuronide benötigt als Überträgersubstanz bzw. als Überträgerferment die Glucuronsäure-Transferase, als Glucuronsäuredonator die Uridindiphosphat-Glucuronsäure. Die aktivierte Glucuronsäure entsteht wahrscheinlich durch Dehydrogenierung von Uridindiphosphat-Glukose mittels DPN unter Mithilfe der Uridindiphosphatglukose-Dehydrogenase. Dabei geht Uridindiphosphat-Glukose aus Glukose-I-Phosphat durch Umsetzung mit Uridintriphosphat hervor.

Schematische Übersicht über die Reaktionen, die zur Bilirubinglucuronidbildung führen (nach BILLING und LAME, 1958 (12).



Legende:
Die Glucuronsäure wird durch ein Ferment, die Glucuronsäure-Transferase, von der Verbindung Uridin-Diphosphat-Glucuronsäure (UPP-Glucuronsäure) übernommen.

Die UDP-Glucuronsäure entsteht wahrscheinlich durch Oxydation von UDP-Glukose (UDPG) mit Hilfe von Diphospho - pyridin-Nukleotid (DPN) unter Mitwirkung eines Fermentsystems, das als UDPG-Dehydrogenase bezeichnet wird. UDP-Glukose wird wiederum durch die Umsetzung von Uridin-Triphosphat (UTP) mit Glukose - 1 - Phosphat gebildet. (Ferment: Uridyl - Transferase).

Dem Gewebsikterus als sekundäre Erscheinung geht stets eine Hyperbilirubinämie voraus. Wie der Farbstoff in das Gewebe und wieder in das Blut gelangt, ist noch wenig geklärt.

Die Blutgefäße sind für Bilirubin verschieden stark durchlässig. Bilirubin gelangt nach BAKAY (5) im Gegensatz zur Haut und Schleimhaut nur sehr schwer in das Zentralnervensystem, und man spricht deshalb auch von Blut-Liquorschranke, die allerdings beim Neugeborenen noch nicht gut ausgebildet ist, so daß Plasmaeiweiß und damit auch Bilirubin leichter hindurchtreten können (137). Die Bilirubinverteilung im Körper ist auch abhängig von der verschiedenen Affinität der Gewebe zu Bilirubin. Man kennt bilirubinophile Gewebe, wie Conjunktiven, Sklera. Schleimhaut des weichen Gaumens, Haut,

Ligamentum nuchae sowie bilirubinophobe Gewebe wie Cornea, Knorpel und Muskulatur. Die Bilirubinophilie hängt mit dem hohen Gehalt der Gewebe an Elastin zusammen, welches Bilirubin besonders gut bindet (135). Außerdem fördert die gute Lipoidlöslichkeit des unkonjugierten Bilirubins seine Anreicherung in Fett- und Hirngewebe. Durch diese Erkenntnisse wird klar, daß aus der Höhe des Serumbilirubins nicht auf die im Gewebe retinierte Bilirubinmenge geschlossen werden kann. Der Plasmaspiegel, bei dem Bilirubin ins Gewebe tritt, weist keine konstante Höhe auf. Bei Erwachsenen genügen im allgemeinen Konzentrationen von 2 mg/100 ml, um eine leichte Haut-Schleimhautfärbung zu verursachen (135). Neugeborene sehen oft erst bei 8 bis 9 mg/100 ml ikterisch aus. Als Grund dürften schlechtere Lösungs- und Bindungsverhältnisse für Bilirubin im intrazellulären Raum in Frage kommen.

Bekanntlich ist das unkonjugierte Bilirubin im Gegensatz zum konjugierten nicht harnfähig, nur bei hochgradigen Bilirubinkonzentrationen kann es trotzdem zur Bilirubinurie kommen. Im Harn auftretendes Bilirubin ist jedoch immer konjugiert, so daß an eine Umwandlung von unlöslichem Bilirubin in lösliches in der Niere zu denken ist. Von Neugeborenen ist bekannt, daß sie ungelöstes Bilirubin in Form von gelbgefärbten Kristallen (masses jaunes) im Harn eliminieren. Nach KÜBLER (64) bestehen diese Ausfällungen aus konjugiertem Bilirubin.

Über den Bilirubinhaushalt des Feten ist nicht viel Sicheres

bekannt. Während WATERS (129) glaubt, daß der Fetus Hämoglobin nicht in Bilirubin überführt, sondern daß ein "pigment pool" entsteht, der erst nach der Geburt in Bilirubin übergeführt wird, macht man heute zwei Organe, nämlich Leber und Plazenta, für die Bilirubinausscheidung verantwortlich. Die Ausscheidung über die fetale Leber ist unbedeutend, denn im Mekonium findet man nach KÜNZER (65) nur wenig Bilirubin. Man ist heute der Ansicht, daß die Plazenta das Hauptausscheidungsorgan für fetales Bilirubin ist. Nach CSERNA und LIEBMANN (21) und FINDLAY und Mitarb. (34) ist zudem die Bilirubinkonzentration im Nabelarterienblut höher als im Nabelvenenblut. Die Plazenta kann Bilirubin nicht konjugieren und ist nach SCHMID und Mitarb. (103) nur für unkonjugiertes Bilirubin durchlässig.

Bilirubin ist in seiner unkonjugierten Form ein ausgesprochenes Stoffwechselgift. Bei Konzentrationen von 20 mg% hemmt es die Atmung der Lebermitochondrien von Ratten (138). Die oxydative Phosphorylierung unterbleibt fast völlig bei diesen Konzentrationen. Auch ein zellschädigender Faktor wurde von KÜSTER und DORTMANN (70) bei Zusetzen von Bilirubin zu Gewebekulturen gefunden, außerdem hat es Einfluß auf die Blutgerinnung und verlängert die Rekalcifizierungszeit (69). Schließlich beeinflußt Bilirubin die Atmung besonders von Geweben junger Tiere. So erklären ZUELZER und BROWN (139) die Entstehung des Kernikterus (104) in bestimmten Kerngebieten. Diese Kerngebiete be-

sitzen als phylogenetisch ältere Hirnteile als einzige schon frühzeitig eine hohe Stoffwechselaktivität. Die sichtbare Bilirubineinlagerung dürfte allerdings ein sekundärer Vorgang nach dem Zusammenbruch des Stoffwechsels sein. Bei starkem Neugeborenenikterus fanden BERNSTEIN und LANDING 1961 (8) außerdem herdförmige Nekrosen in Pankreas, Milz, Magen, Darmschleimhaut und in den Nebennieren. Papillennekrosen, welche im Gefolge der sogenannten Bilirubininfarkte in Neugeborenennieren auftreten, dürften nach ZUELZER und BROWN 1961 (139) nicht nur auf mechanische, sondern auch auf pharmakodynamische Bilirubinwirkungen beruhen.

4. Definition des Begriffes Abnabelungszeitpunkt

Als Abnabelungszeitpunkt in dieser Arbeit sind die Sofort- und die Spätabnabelung berücksichtigt worden.

Unter Sofortabnabelung versteht man das Abklemmen der Nabelschnur, sobald diese greifbar wird, also unmittelbar nach der Entwicklung des Kindes. Sie muß zwangsläufig bei allen Erythroblastoseverdachtsfällen durchgeführt werden.

Die Spätabnabelung ist das Abklemmen der Nabelschnur nach Übertritt des Plazentablutes auf das Neugeborene.

5. Das Plazentablut bzw. die Plazentareserve

Das Plazentablut ist die Menge des fetalen Blutes, die innerhalb der Plazentagefäße und der Nabelschnur ent-

halten ist. Es tritt bei einer normalen vaginalen Entbindung nach der Geburt des Kindes in den Kreislauf des Neugeborenen über. Schon vor rund 170 Jahren wurde von DARWIN (23) vermutet, und seit ungefähr 85 Jahren ist durch ENGEL (31) genau bekannt, daß auf diesem Wege recht beträchtliche Blutmengen übertragen werden können. Die aus der Plazenta in das geborene Kind übertretende Blutmenge liegt nach den Ergebnissen zahlreicher Untersuchungen mit verschiedenen Methoden zwischen 50 und 100 ccm, d.h. bei etwa einem Viertel des gesamten Blutvolumens eines neugeborenen Kindes. Das Ausmaß der plazentaren Transfusion variiert zwischen 20 % (134) und 60 % (116) des vorhandenen Blutvolumens eines ausgetragenen Neugeborenen von ca. 3 500 g, das entspräche bei diesen Autoren einem Blutzuwachs von 80 bis 240 ml. Mit diesen Untersuchungen beschäftigten sich außerdem besonders intensiv de MARSCH, WINDLE u. ALT (81), HASELHORST u. ALLMELLING (42) und HÖRMANN und LEMTIS (50). Der Blutvolumenanstieg beim Neugeborenen führt zu hämodynamischen Umstellungen in Form von Druckanstieg im zentralvenösen System, vor allem im Bereich der Lungen (58).

HÖRMANN und LEMTIS (50) wurden durch histologische Schnitte gleichwertiger normaler Plazenten, bei denen ihnen die unterschiedliche Blutfülle der Zottengefäße auffiel, dazu angeregt, diese wechselnden Befunde in Beziehung zu setzen zum Geburtsverlauf, insbesondere zum Zeitpunkt der Abnabelung. Daraufhin ermittelte man mit Hilfe von Injek-

tionsversuchen die durchschnittliche Kapazität des fetalen Gefäßapparates der Plazenta. Sie beträgt bei Sofortabnabelung des Neugeborenen 90 bis 100 ccm. Trotz konstanter Versuchsbedingungen kamen gelegentlich erhebliche Abweichungen von diesem Mittelwert vor, so daß auch weit größere Mengen in die Plazenta "absacken" können und dadurch unter Umständen die Gefahr der Asphyxie unter der Geburt heraufbeschworen werden kann. Wird die Abnabelung später vorgenommen, so zeigt der Blutgehalt der Plazentagefäße im histologischen Schnitt eine gesetzmäßige Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Abnabelung. Diese Ergebnisse finden wir auch bei MAYRING (83) und STEINMANN (110). Man ermittelte z.B. eine Differenz des Blutgehaltes der Plazenta von 80 bis 100 g zwischen Sofort- und Spätabnabelung und machte deshalb den Vorschlag, routinemäßig spät abzunabeln. Einige Autoren fanden eine Differenz von nur 16 g und andere wieder von nur 12,7 g und gaben deshalb zu bedenken, daß sich bei so geringem Unterschied die unbequeme Spätabnabelung nicht lohne. HÖRMANN und LEMTIS (50) verfolgten, um eine direkte Bestimmung des aus der Plazenta postnatal übertretenden Blutes zu erreichen, die Gewichtskurven der Neugeborenen bis zur Kontraktion der Nabelschnurgefäße. Es ergab sich, daß dem Kinde während der Nachgeburtsperiode durchschnittlich 69 g Plazentablut zufließen. 78 % dieser Gesamtmenge treten meist innerhalb der ersten Minute über.

Schon SCHÜCKING (106) führte 1877 und 1879 Wägungen

durch und prägte den Begriff der "postnatalen Bluttransfusion", die sich bei ihm auf durchschnittlich 70 g Plazentablut belief.

Die Frage nach den bewegenden Kräften des Plazentablutes ist immer wieder erörtert und bis heute unterschiedlich beantwortet worden. HÖRMANN und LEMTIS (50) stellten fest, daß ein Niveauunterschied zwischen Mutter und Kind weder den Blutzufluß zum Kinde wesentlich begünstigt, noch den Rückfluß zur Plazenta behindert. HÉLOT (45) z.B. nimmt an, daß es zu einem Ansaugen des Plazentablutes kommt, sobald die kindliche Atmung einsetzt und der Lungenkreislauf eröffnet ist. Man spricht von der Aspirationstheorie. SCHÜCKING (106) hält wieder den auf der Plazenta lastenden intrauterinen Druck für entscheidend. Diese Transfusionstheorie wird auch von ILLING (56), LUGE (80), HARTMANN (40) und VIOLET (124) vertreten. Als Teilursache wird noch eine spontane Verengerung der Nabelschnurgefäße angenommen. HÖRMANN und LEMTIS (50) sind zu dem Ergebnis gekommen, daß der fetale Plazentakreislauf während der Nachgeburtsperiode seinen eigenen Rhythmus hat, der weder durch hydrostatische Kräfte noch durch Druck des Uterus oder durch einen Sog des Neugeborenen entscheidend bestimmt wird.

Bei einer postnatalen Transfusion zwischen 50 und 100 ccm Plazentablut, wie man sie heute durchschnittlich schätzt, dürfte es für das Neugeborene nicht gleichgültig sein, ob es so große Blutmengen zusätzlich erhält oder ob sie

ihm verlorengehen. Verloren wird das Blut auf jeden Fall bei jeder Sofortabnabelung, oder aber wenn das Kind nach seiner Geburt so weit über die Plazenta gehoben wird, daß die Heberwirkung, im Gegensatz zum wünschenswerten Effekt, Blut aus dem Kind in die Plazenta transfundiert (26 u. 39). Derartige Blutverluste sollen besonders bei Kaiserschnittentbindung auftreten, weil das Kind gewöhnlich über die Mutter hochgehoben wird, während man die Nabelschnur abbindet.

6. Fragestellung

In diesem Abschnitt sollen die Vor- und Nachteile der Spätabnabelung näher beleuchtet werden und besonders darauf eingegangen werden, ob eine Beziehung zwischen Spät-Abnabelung und Intensität und Häufigkeit der in der ersten Lebenswoche auftretenden Hyperbilirubinämie besteht.

bisher sah man im allgemeinen in der Spätabnabelung keine Nachteile, aber auch keine besonderen Vorteile. Es wurde daher meist sofort abgenabelt.

Die Spätabnabelung, d.h. das Mehr an Hämoglobin gewinnt aber im Zusammenhang mit dem Eisenstoffwechsel sehr an Bedeutung, denn das beim Hämoglobinabbau freiwerdende Eisen wird nicht ausgeschieden, sondern gespeichert, es steht später dem Säugling zum Hämoglobinaufbau zur Verfügung. So führt also eine Spätabnabelung zu einer er-

heblichen Eisendepoterhöhung, die besonders wünschenswert ist bei Kindern, die zu Anämien neigen, bei Frühgeborenen, Zwillingen und bei künstlich ernährten Kindern. Da man das im voraus nicht bestimmen kann, sollte bei jeder Geburt spät abgenabelt werden, da offensichtliche Nachteile bisher nicht bekannt sind. Wenn auch BOOK 1935 (15) feststellt, daß eine Gelbfärbung der Haut häufiger nach spätem Abbinden der Nabelschnur auftritt, so wird doch von vielen Seiten, z.B. durch KRAMANN und HOFFMANN 1935 (63) und von WEECH 1947 (130) diese Feststellung nicht bestätigt. So schrieben auch TAYLOR und Mitarb. (111) in ihrer Arbeit 1958, daß der Zeitpunkt der Nabelschnurunterbindung auf den Grad der Hyperbilirubinämie ohne Einfluß sei. Auch S. DUCKMAN und Mitarb. (26) sind von den Vorteilen der Spätabnabelung überzeugt. Nach ihren Erfahrungen sind das Allgemeinbefinden und die Aktivität des Neugeborenen besser. Es treten weniger Komplikationen auf und Hyperbilirubinämien sind auch nach ihren Erfahrungen nicht vermehrt beobachtet worden. Von ENGEL (31) ist behauptet worden, daß bei Frühgeborenen durch Spätabnabelung die Gesamtmortalität halbiert werden könne. Moderne Untersuchungen geben bei einer möglichst vollständigen Transfusion des Plazentablutes bei Frühgeborenen zwar keinen so ausschlaggebenden, aber immerhin einen deutlichen Effekt auf das Überleben der Kinder zu.

Es wurde von P. TAYLOR und Mitarb. 1961 (113) gezeigt, daß bei möglichst hinausgezögerter Nabelschnurdurchtrennung

der Venendruck der Neugeborenen nach der Geburt höher ist, und GAIRDNER und Mitarb. (36) wiesen einen ausgeprägten Anstieg des Hämatokritwertes nach. Der Hämoglobinwert liegt bis zum Alter von drei Monaten höher als bei sofortiger Abnabelung (73).

Ob aber ein direkter Zusammenhang zwischen den Überlebenschancen eines normalen Neugeborenen und der Bluttransfusion aus der Plazenta besteht, ist fraglich. Es ist zwar gezeigt worden, daß bei reifen Kindern und Frühgeborenen mit Atmungsschwierigkeiten in den ersten Lebensstunden ein hoher Venendruck eine bessere Überlebenschance bietet als ein niedriger Venendruck (14), trotzdem scheinen aber die meisten Neugeborenen den recht beträchtlichen Blutverlust, der durch ein verfrühtes Abbinden der Nabelschnur entstehen kann, anstandslos zu überstehen (76). Das ist um so erstaunlicher, als anscheinend ziemlich viel Blut benötigt wird, um den Lungenkreislauf aufzufüllen, wenn mit der beginnenden Belüftung der Lungen der Widerstand abfällt. Zu einer Auffüllung der Lungengefäße werden ungefähr 20 % des bis dahin zirkulierenden Blutvolumens benötigt (128). Es ist a priori zu erwarten, daß eine Zunahme des zirkulierenden Blutvolumens im Augenblick der Geburt aus diesem Grunde für eine erfolgreiche respiratorische Funktion der Lungen nötig ist, und möglich, daß sie sogar zur Expansion der Lungen beiträgt (57). Trotzdem setzt beim zeitgerecht geborenen Kind auch ohne postnatale Bluttransfusion aus der Plazenta eine normale Atemfunktion ein. Bei Frühgeborenen, bei denen

die im Organismus vorhandene Blutmenge kleiner, die eventuell aus der Plazenta dazukommende Blutmenge dagegen häufig nicht wesentlich kleiner ist als beim ausgetragenen Neugeborenen, mag der Verlust schwerwiegender sein. BOUND und Mitarb. (16) fanden auch, daß der Verlust des Plazentablutes für einen Teil der Frühgeborenen wahrscheinlich eine tödliche, respiratorische Insuffizienz verursachen kann. Jedenfalls war bei einer Gruppe von Frühgeborenen, bei der auf eine möglichst vollständige Übertragung des Plazentablutes in das Neugeborene geachtet wurde, die Häufigkeit des sogenannten "Lungensyndroms des Neugeborenen" geringer als bei einer Gruppe mit frühzeitiger Durchtrennung der Nabelschnur. Als Lungensyndrom des Neugeborenen wurden dabei hyaline Membranen, intraalveoläre Blutungen, akutes Lungenoedem oder jede Kombination dieser drei Prozesse bezeichnet (16). Von diesen Verfassern wird eine Spätabnabelung besonders für Frühgeborene gefordert, da sie ebenfalls keine Nachteile aufdecken konnten. Allerdings sprechen russische Autoren (6) in ihrer Arbeit von eindeutigen Nachteilen der Spätabnabelung, die sich besonders in einem vermehrten Auftreten von Hyperbilirubinämien äußerten. Von dieser Seite wird daher empfohlen, das Aufhören der Pulsation der Nabelschnur nur bei asphyktischen Frühgeborenen und besonders schwachen Kindern abzuwarten. USHER und LIND stellten 1965 (115) fest, daß bei Reifgeborenen durch eine größere Blutmenge kein höherer Bilirubinspiegel resul-

tiert, bei Frühgeborenen dagegen kommt es zu einer kritischen Bilirubinerhöhung. Die Verfasser geben auf Grund dieser Ergebnisse zu bedenken, daß unterschiedliche Austauschfrequenzen in verschiedenen Frühgeborenenzentren auf ein unterschiedliches Vorgehen der Gynäkologen bei der Nabelschnurunterbindung zurückzuführen sein könnten.

Die Fragestellung dieser Arbeit, ob eine Abhängigkeit in bezug auf Häufigkeit und Intensität der Hyperbilirubinämien vom Abnabelungszeitpunkt besteht, erscheint auf Grund der vielen gegenteiligen Meinungen berechtigt, zumal diese Frage durchaus nicht nur eine theoretische ist, denn bedenken sollte man, daß es bekanntlich bei der Hyperbilirubinämie nicht allein zur Gelbfärbung der Haut kommt, sondern auch, besonders auf dem Höhepunkt der Hyperbilirubinämie, speziell bei Frühgeborenen, zu Mattigkeit, Trinkunlust und mangelhafter Regulierung der Körpertemperatur. Stets besteht auch die Gefahr des Kernikterus, dieser ist als die schwerwiegendste Folge anzusehen und seinetwegen sollte man bei Bilirubinkonzentrationen im Serum ab 18 bis 20 mg% immer die Austauschtransfusion, als einzig wirkungsvolle Therapie, durchführen. Nach ALLEN und DIAMOND (1) haben 25 % der Kinder, die einen Kernikterus lebend überstanden haben, dauernde Schäden. KÜSTER und DORTMANN (70) konnten 1958 nachweisen, daß Gewebekulturen aus Herzen von Hühnerembryonen um so mehr geschädigt werden, je mehr der Prozentsatz des indirekten Bilirubins, der der Nährlösung zugesetzt wurde, zwanzig

überstieg. Bei einem Bilirubinspiegel von 18 bis 20 mg% ist jedes zwanzigste Kind von der Bilirubinenzephalopathie bedroht, die sich klinisch durch Zurückbeugen des Kopfes, ausdrucksloses Gesicht, zyanotische Anfälle, Verdrehen der Augen, Veränderung des Muskeltonus, Anorexie, Erbrechen und terminale Blutungen äußert. Neben der Höhe des Bilirubinspiegels ist auch noch der Reifegrad des Schrankensystems (Blut-Liquorschranke) entscheidend. Besonders PATZER (93) stellt die veränderte Kapillarpermeabilität in den Mittelpunkt seiner Betrachtung.

Diese Arbeit soll mit ihrer Fragestellung dazu beitragen, daß iatrogene Schäden, die relativ leicht vermeidbar sind, verhindert werden.

B. Untersuchungsmaterial und Methodik

Das Untersuchungsmaterial umfaßt die in den Jahren 1963 und 1964 in der Städtischen Frauenklinik Berlin-Neukölln geborenen Kinder. Als Abnabelungszeitpunkt in dieser Arbeit sind die Spät- und die Sofortabnabelung berücksichtigt worden. Bei jeder Geburt wurde im Protokoll des Kindes registriert, welche Abnabelungsmethode an dem Neugeborenen vorgenommen wurde. Kinder mit Erythroblastoseverdacht, die grundsätzlich sofort abgenabelt wurden, wurden nicht in das Untersuchungsmaterial mitaufgenommen.

Sofern keine Gegenindikation besteht, wird in der Städtischen Frauenklinik Berlin-Neukölln routinemäßig spätabgenabelt. Um die Fragestellung dieser Arbeit zu klären, wurde eine bestimmte Anzahl Neugeborener sofortabgenabelt.
Bei der Technik der Spätabnabelung unterscheidet man verschiedene Methoden:
Die alte Methode beruht auf dem Abklemmen der Nabelschnur, nachdem sie gründlich ausgestrichen wurde, bzw. auf dem Tieferhalten des Kindes, so daß das Blut kontinuierlich und langsam überfließt. Nachteil der ersten Methode ist das relativ abrupte Übertreten des Blutes, Nachteil der zweiten Methode das zu langsame Überfließen und damit die Gefahr der Auskühlung des Kindes durch die Wartezeit. SALING (99) hat eine neue Technik der Spätabnabelung entwickelt. Diese Technik wird an der Städtischen Frauenklinik Berlin-Neukölln praktiziert.

Es handelt sich dabei um das Abklemmen der Nabelschnur nach Anlegen von Nabelschnurarterienklemmen. Sofort nach der Geburt werden beide Arterien der Nabelschnur einzeln mit je einer stumpfen Klemme gefaßt und abgeklemmt. Die Arterien sind durch das kleinere Kaliber ohne weiteres von der Vene zu unterscheiden. Die sicherste Kontrolle, ob die Arterienklemmen richtig gesetzt wurden, ist das Fehlen des Nabelschnurpulses distal der Abklemmungsstelle. Selbst bei unübersichtlichem Gefäßverlauf (z.B. sulzige Nabelschnur) findet man in dem sichtbaren Bereich der Nabelschnur irgendwo eine günstige Stelle für das Anlegen der Klemmen. Bei stark gewundener Nabelschnur können die Gefäße durch eine Gegendrehung gut dargestellt werden.

Durch das Anlegen der Arterienklemmen wird kein Blut mehr vom Kind zur Plazenta weggepumpt. Das Überfließen des Plazentablutes ist bereits nach zwei Minuten abgeschlossen, es erfolgt wahrscheinlich vorwiegend nach dem Schweregesetz. Das Becken der Mutter muß daher höher als das Kind liegen, so daß die Mutter deshalb stets auf ein Steißkissen gelagert wird.

Der Vorteil dieser Methode liegt in dem langsamen Überfließen des Blutes ohne die Gefahr der Überlastung der präkardialen Gefäße und des rechten Herzens. Von weiterem Vorteil ist, daß das Überfließen des Blutes von selbst vor sich geht und daß somit die Hebamme frei ist und die ersten Verrichtungen am Kind erledigen kann. Gegenüber

dem Abwarten bis zum Erlöschen des Nabelschnurpulses hat die Abklemmung der Nabelschnurarterien den Vorteil, daß nicht lange gewartet werden muß und so die Auskühlung des Kindes verhindert wird.

Bei der Sofortabnabelung wird die Nabelschnur unmittelbar nach Entwicklung des Kindes abgeklemmt.

Bei der Auswertung der Ergebnisse wurden Neugeborene mit Hyperbilirubinämien, auf deren Ursache geschlossen werden konnte, nicht berücksichtigt.

Demzufolge wurden aus der Bewertung Kinder ausgenommen:

1. mit angeborenem hämolytischen Ikterus
2. mit erworbenem hämolytischen Ikterus
   a) Morbus haemolyticus neonatorum (Rh und ABO-Inkompatibilität)
   b) mit starker Gewebsblutung
3. von Müttern mit Infektionskrankheiten (Listeriose, Toxoplasmose, Lues) oder mit schweren Kreislaufstörungen wie z.B. dekompensierte Mitralvitien,
4. bei denen die Mütter bis zur Geburt Sulfonamide, Chloramphenicol oder synthetische Vit.-K-Präparate erhalten haben,
5. deren Ikterus mechanisch bedingt ist,
6. deren Mutter Diabetikerin ist,
7. mit Kretinismus und Darmstenosen.

Um nur den verstärkten Neugeborenenikterus zu erfassen, galten in dieser Arbeit als Neugeborenen-Hyperbilirubinämie alle diejenigen, die mit einem Gesamtbilirubinwert im Blut, gemessen nach der Methode nach JENDRASSIK (59),

von 10 mg% und alle Werte darüber einhergingen und deren Höhepunkt zwischen dem dritten und siebenten Tag lag.

Man ging so vor, daß man eine Bilirubinbestimmung dann vornahm, wenn ein Kind eine Gelbfärbung der Haut oder Schleimhäute aufwies. Der gemessene, maximale Bilirubinwert, der durch drei Messungen an drei verschiedenen Tagen ermittelt wurde, bzw. derjenige, der schon bei der ersten oder zweiten Messung zur Austauschtransfusion führte, da er 20 mg% erreicht hatte, ging als Bilirubinwert in die Auswertung ein.

Für die Bestimmung des Gesamtbilirubins verwendeten wir die Methode nach JENDRASSIK und GROF (59).

Die Methode ist lediglich für die Bestimmung des Gesamtbilirubins, nicht aber für diejenige des direkten Bilirubins geeignet. Das Serumbilirubin liegt jedoch beim gesunden Neugeborenen praktisch ausschließlich als indirekt reagierender Farbstoff vor, so daß dieser Nachteil für die in dieser Arbeit untersuchten Fragen ohne Bedeutung ist.

Serumgewinnung

Nach einem Hautstich in die Ferse mittels eines Hämostiletts wird soviel Blut in ein Röhrchen aufgenommen, daß daraus etwa 1 ml Serum gewonnen werden kann. Wichtig bei der Blutentnahme ist, daß das Blut nicht zu stark alteriert wird, sonst besteht die Gefahr, daß hämolyti-

sches Serum entsteht und falsche Ergebnisse wären die Folge. Man wartet ca. 20 Minuten bis das Blut geronnen ist,dann wird zentrifugiert, so daß das Serum übersteht.

Prinzip der Bilirubinbestimmung nach JENDRASSIK und GROF (59):

Ohne Enteiweißung des Serums kommt es zur Kupplung von Bilirubin mit diazotierter Sulfanilsäure zu einem Azofarbstoff. Coffein ermöglicht auch die Reaktion des gebundenen "indirekten" Bilirubins. Durch Alkalisierung mit FEHLING'scher Lösung (alkalische Kaliumnatriumtartratlösung) schlägt die vorerst rote Farbe in Blau um. Hinzuzufügen sei noch, daß das Coffein-Benzoat-Azetat-Gemisch im Hinblick auf die Umsetzung des indirekten Bilirubins zu Azobilirubin eine außerordentlich hohe Katalysatorkapazität hat. Die Entwicklung des Azofarbstoffes erfolgt auch bei hohen Bilirubinkonzentrationen innerhalb von drei Minuten.

Ausführung der Methode nach JENDRASSIK und GROF (59):

1,0 ml Serum wird mit 2,0 ml Coffeinlösung (Coffein,rein, Natriumbenzoat, Natriumazetat, Aqua dest.) und 0,5 ml Diazomischung (0,1 % Sulfanilsäurelösung = 10 ml und 0,5 % Natriumnitritlösung = 0,25 ml) in einem Meßkölbchen gut gemischt. Für jede Bestimmung wird eine besondere Vergleichslösung hergestellt durch Mischen von 1,0 ml Serum, 2,0 ml Coffeinlösung und 0,5 ml physiol. Kochsalzlösung. Man bewahrt beide Proben bei Zimmertemperatur auf, füllt nach genau 10 Minuten mit FEHLING'scher Lösung auf und mischt gut. Nach weiteren fünf Minuten mißt man

die Versuchslösung gegen die Vergleichslösung. Es wurde im Elko II in 1 cm Schichtdicke mit dem Filter S 59 gemessen.
Da der Bilirubingehalt bei Neugeborenen immer relativ hoch liegt, wurde das Serum 1:10 mit NaCl verdünnt. Das Ergebnis wurde dann mit 10 multipliziert.

Der Bilirubingehalt des Serums in mg% wird aus dem abgelesenen Exstinktionswert berechnet.

Ergebnisse und statistische Auswertung

Ausgangspunkt für die statistische Auswertung waren 2 925 spätabgenabelte und 1 527 sofortabgenabelte Neugeborene.
Da es eine große Belastung gewesen wäre, bei allen diesen Neugeborenen den maximalen Bilirubinwert zu bestimmen, d.h. also, bei jedem dieser Kinder drei Bilirubinbestimmungen vorzunehmen, haben wir uns darauf beschränkt, nur die klinisch verdächtigen Neugeborenen in die Bilirubinbestimmung aufzunehmen. Als klinisch verdächtig galten Neugeborene mit einem sichtbaren Ikterus.

Von den 2 925 spätabgenabelten Neugeborenen waren 888 klinisch verdächtig auf Hyperbilirubinämie durch einen sichtbaren Ikterus, und von den 1 527 Sofortabgenabelten waren 430 ikterisch, so daß sie in die Gruppe der Verdächtigen aufgenommen wurden.
Es stellte sich weiterhin heraus, daß 752 Neugeborene,

also 84,68 %, von den 888 spätabgenabelten Neugeborenen mit ihrem Bilirubinwert über 10 mg% lagen, während bei den Sofortabgenabelten von den 430 Verdächtigen nur 352, also 81,86 %, über 10 mg% lagen.

Hier noch einmal in einer Übersicht:

	Spätabgenabelt	Sofortabgenabelt
	2 925 Neugeborene	1 527 Neugeborene
Verdächtig:	888 "	430 "
Von den Verdächtigen sind über 10 mg%	752 "	352 "
	= 84,68 %	= 81,86 %.

Da wir in unserer Untersuchung nur die klinisch Verdächtigen auf ihren Bilirubinwert überprüft haben, hätte die Möglichkeit zweier Fehler bestanden. Zunächst wäre es möglich gewesen, daß durch diese Selektion zu viele Hyperbilirubinämien hätten übersehen werden können oder aber die andere Möglichkeit wäre gewesen, daß zu viele von den Neugeborenen zu den Verdächtigen gezählt worden wären.
Um nun eine Kontrolle darüber zu haben, ob trotz unseres Vorgehens unsere Ergebnisse verallgemeinerungsfähig sind, haben wir folgende Rechnung durchgeführt:

Es wurde die Differenz zweier Häufigkeitszahlen im Vierfelderschema geprüft.

Diese Rechnung mag das Vorgehen erläutern.

					> 10 mg%	< 10 mg%	Verdächtige	
Sofortabgen.	a_1	b_1	N_1	Sofortabgen.	352	78	430	81,86% über 10mg%
Spätabgen.	a_2	b_2	N_2	Spätabgen.	752	136	888	84,68% über 10mg%
	a	b	N		1 104	214	1 318	

$$t = \frac{a_1 b_2 - a_2 b_1 =}{\sqrt{\frac{abN_1N_2}{N}}}$$

< 1,96 nicht signifikant
1,96 - 2,5 signif. m. 5 %
2,5 - 3,3 signif. m. 1 %
> 3,3 signif. m. 0,1 %

$$t = \frac{352 \cdot 136 - 752 \cdot 78}{\sqrt{\frac{1104 \cdot 214 \cdot 430 \cdot 888}{1318}}} = \frac{10784}{\sqrt{68446123,7}} = \frac{10784}{8273,21} =$$

t = 1,303 = nicht signifikant

Dieses Ergebnis zeigt, daß wir berechtigt sind, unser Zahlenmaterial als verallgemeinerungsfähig anzusehen.

Als nächstes gilt nun festzustellen, ob die prozentualen Unterschiede zwischen Spät- und Sofortabgenabelten, die in der folgenden Tabelle deutlich werden, signifikant sind.

	Spätabgenabelt	Sofortabgenabelt
	2 925 Neugeborene	1 527 Neugeborene
davon sind		
1. Verdächtig	888 = 30,35 %	430 = 28,15 %
davon sind		
2. über 10 mg%	752 = 25,71 %	352 = 23,05 %

Auch hier wurde wieder die Differenz zweier Häufigkeitszahlen im Vierfelderschema geprüft:

	Verdächt.	Unverdächt.	Neugeb.	
Sofort-abgen.	430	1097	1527	28,15 %
Spät-abgen.	888	2037	2925	30,35 %
	1318	3134	4452	

$$t = \frac{430 \cdot 2037 - 888 \cdot 1097}{\sqrt{\frac{1318 \cdot 3134 \cdot 1527 \cdot 2925}{4452}}} = \frac{98226}{\sqrt{4144042055{,}86}} =$$

$$\frac{98226}{64374{,}2} = 1{,}52 \text{ nicht signifikant}$$

Das Ergebnis zeigt, daß bei dem Unterschied, der zwischen Spät- und Sofortabgenabelten in der jeweiligen Anzahl der Verdächtigen besteht, keine Signifikanz nachzuweisen ist, er könnte auf Zufall beruhen.

Auf Signifikanz zu prüfen bleibt noch, ob bei den Spätabgenabelten tatsächlich signifikant mehr Hyperbilirubinämien auftreten als bei den Sofortabgenabelten.
Auch hier wieder die Berechnung der Signifikanz nach dem Vierfelderschema:

	> 10 mg%	< 10 mg%	Neugeb.	
Sofort-abgen.	352	1175	1527	23,05 %
Spät-abgen.	752	2173	2925	25,71 %
	1104	3348	4452	

$$t = \frac{352 \cdot 2173 - 752 \cdot 1175}{\sqrt{\frac{1104 \cdot 3348 \cdot 1527 \cdot 2925}{4452}}} = \frac{118704}{\sqrt{3708209605,39}} =$$

$$\frac{118704}{60895,07} = 1,949 = \text{nicht signifikant}$$

Das Ergebnis zeigt, daß bei dem sich prozentual ausdrückenden Unterschied zwischen Spät- und Sofortabgenabelten, auch in diesem Falle keine Signifikanz nachzuweisen ist. Auch dieser Unterschied kann auf Zufall beruhen und kann nicht der planzentaren Transfusion zu Lasten gelegt werden.
Die folgende Tabelle zeigt jeweils, welche Anzahl Neugeborener einem bestimmten Bilirubinwert entspricht. In dieser Tabelle wurden sowohl bei den Spätabgenabelten als auch bei den Sofortabgenabelten die Neugeborenen in Frühgeborene (2 500 g und weniger) und in Reifgeborene (über 2 500 g) unterschieden.

Bilirubinwerte in mg %	Spätabgenabelte		Sofortabgenabelte	
	< 2 500 g	> 2 500 g	< 2 500 g	> 2 500 g
10,1 - 11,0	1	50		43
11,1 - 12,0	2	60		32
12,1 - 13,0	1	70	1	40
13,1 - 14,0	3	68	2	28
14,1 - 15,0	1	79	1	33
15,1 - 16,0	1	82	6	32
16,1 - 17,0	1	75	3	18
17,1 - 18,0	5	46	1	22
18,1 - 19,0	8	52	2	28
19,1 - 20,0	4	42	3	21
20,1 - 21,0	2	39	1	9
21,1 - 22,0	2	25		13
22,1 - 23,0	1	14	1	5
23,1 - 24,0	1	9		3
24,1 - 25,0	2		1	
25,1 - 26,0		1		1
26,1 - 27,0		1		
27,1 - 28,0		1		1
28,1 - 29,0				1
29,1 - 30,0		1		
30,1 - 31,0				
31,1 - 32,0				
32,1 - 33,0				
33,1 - 34,0				
34,1 - 35,0		2		
	35	717	22	330
mittl.max. Bilirubinwert	17,921 mg%	15,795 mg%	17,186 mg%	14,915 mg%
		16,858 mg%		16,055 mg%

Wie die Tabelle weiterhin zeigt, liegt der mittlere, maximale Bilirubinwert bei den Spätabgenabelten bei 16,858 mg% und bei den Sofortabgenabelten etwas niedriger, nämlich bei 16,055 mg%. Wie zu erwarten, liegt der mittlere, maximale Bilirubinwert jeweils bei den Frühgeborenen höher als bei den Reifgeborenen. Während er bei den spätabgenabelten Frühgeborenen bei 17,92 mg% liegt, ist er bei den sofortabgenabelten Frühgeborenen etwas niedriger, nämlich 17,19 mg%, also es besteht auch noch hier ein Unterschied zwischen Spät- und Sofortabgenabelten.

In den folgenden Rechnungen wollen wir klären, ob die in der Tabelle deutlichen Unterschiede zwischen Spät- und Sofortabgenabelten signifikant sind und so auf die plazentare Transfusion zurückzuführen sein können.

Bei dem Vergleich der wirklich gemessenen Bilirubinwerte wurde die Signifikanz der beobachteten Mittelwerte nach dem T-Test berechnet.
Hier die dazu gehörenden Rechnungen:

Berechnung für spätabgenabelte Neugeborene

Mittelwert der Bilirubinwerte	Anzahl der Spätabgenabelten		
x_1	n_1	$x_1 \cdot n_1$	$x_1^2 n_1$
10,55	51	538,05	5 676,4275
11,55	62	716,10	8 270,9550
12,55	71	891,05	11 182,6775
13,55	71	962,05	13 035,7775
14,55	80	1 164,00	16 936,2000
15,55	83	1 290,65	20 069,6075
16,55	76	1 257,80	20 816,5900
17,55	51	895,05	15 708,1275
18,55	60	1 113,00	20 646,1500
19,55	46	899,30	17 581,3150
20,55	41	842,55	17 314,4025
21,55	27	581,85	12 538,8675
22,55	15	338,25	7 627,5375
23,55	10	235,50	5 546,0250
24,55	2	49,10	1 205,4050
25,55	1	25,55	652,8025
26,55	1	26,55	704,9025
27,55	1	27,55	759,0025
28,55			
29,55	1	29,55	873,2025
30,55			2 387,4050
31,55	2	69,10	
	752	11 952,60	199 533,3800
	n	s(x)	$s(x^2)$

$$\bar{x} = \frac{s(x)}{n} = 15,8944$$

$$s = \sqrt{\frac{s(x^2) \quad - \bar{x} \cdot s(x)}{n}}$$

$$s = \sqrt{12,7047}$$

Spätabgenabelte

$\bar{x}_I = 15,8944$

$s_I = 3,564$

$n_I = 752$

Berechnung für sofortabgenabelte Neugeborene

Mittelwert der Bili-rubinwerte	Anzahl der Spätabge-nabelten		
x_1	n_1	$x_1 n_1$	$x_1^2 n_1$
10,55	43	453,65	4 786,0075
11,55	32	369,60	4 268,8800
12,55	41	514,55	6 457,6025
13,55	30	406,50	5 508,0750
14,55	34	494,70	7 197,8850
15,55	38	590,90	9 188,4950
16,55	21	347,55	5 751,9525
17,55	23	403,65	7 084,0575
18,55	30	556,50	10 323,0750
19,55	24	469,20	9 172,8600
20,55	10	205,50	4 223,0250
21,55	13	280,15	6 037,2325
22,55	6	135,30	3 051,0150
23,55	3	70,65	1 663,8075
24,55	1	24,55	602,7025
25,55	1	25,55	652,8025
27,55	1	27,55	759,0025
28,55	1	28,55	815,1025
	352	5 404,60	87 543,5800
	n	s(x)	$s(x^2)$

$$\bar{x} = \frac{s(x)}{n}$$

$$s = \sqrt{\frac{s\,(x^2) - \bar{x} \cdot s\,(x)}{n}}$$

$$= \sqrt{12,9599}$$

Sofortabgenabelte

$\bar{x}_{II} = 15,3539$

$s_{II} = 3,601$

$n_{II} = 352$

$$\frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{\sqrt{\frac{(n_1-1)\,s_I^2 + (n_{II}-1)s_{II}^2}{n_I + n_{II} - 2}}} \sqrt{\frac{n_I n_{II}}{n_I + m_{II}}} \hat{=} t \approx c_\alpha$$

$$\frac{15{,}8944 - 15{,}3539}{\sqrt{\frac{751 \cdot 12{,}7047 + 351 \cdot 12{,}9599}{1102}}} \sqrt{\frac{264704}{1104}} \hat{=} t \approx c_\alpha$$

$$\frac{0{,}5405}{\sqrt{\frac{9541{,}2297 + 4548{,}9249}{1102}}} \sqrt{239{,}7681}$$

$$\frac{0{,}5405}{\sqrt{12{,}7859}} \sqrt{239{,}7681}$$

$$\frac{0{,}5405}{3{,}57} \cdot 15{,}48 =$$

$$\frac{8{,}366940}{3{,}57} = 2{,}34 \quad \text{signifikant 5 \%}$$

Berechnung für spätabgenabelte Frühgeborene

Mittelwert der Bilirubinwerte	Anzahl der Spätabgenabelten		
x_1	n_1	$x_1 n_1$	$x_1^2 n_1$
10,55	1	10,55	111,3025
11,55	2	23,10	266,8050
12,55	1	12,55	157,5025
13,55	3	40,65	550,8075
14,55	1	14,55	211,7025
15,55	1	15,55	241,8025
16,55	1	16,55	273,9025
17,55	5	87,75	1 540,0125
18,55	8	148,40	2 752,8200
19,55	4	78,20	1 528,8100
20,55	2	41,10	844,6050
21,55	2	43,10	928,8050
22,55	1	22,55	508,5025
23,55	1	23,55	554,6025
24,55	2	49,10	1 205,4050
	35	627,25	11 677,3875
	n	s(x)	$s(x^2)$

$$\bar{x} = \frac{s(x)}{n} = 17,9214$$

$$s = \sqrt{\frac{s(x^2) - \bar{x}\ s(x)}{n}}$$

$$s = \sqrt{12,8291}$$

Spätabgenabelte Frühgeb.

$s_I = 3,581$

$\bar{x}_I = 17,9214$

$n_I = 35$

Berechnung für sofortabgenabelte Frühgeborene

Mittelwert der Bilirubinwerte	Anzahl der Sofortabgenabelten		
x_2	n_2	$x_2 n_2$	$x_2^2 n_2$
12,55	1	12,55	157,5025
13,55	2	27,10	367,2050
14,55	1	14,55	211,7025
15,55	6	93,30	1 450,8150
16,55	3	49,65	821,7075
17,55	1	17,55	308,0025
18,55	2	37,10	688,2050
19,55	3	58,65	1 146,6075
20,55	1	20,55	422,3025
22,55	1	22,55	508,5025
24,55	1	24,55	702,7025
	22	378,10	6 685,2550
	n	s(x)	$s(x^2)$

$$\bar{x} = \frac{s(x)}{n} = 17,1863$$

$$s = \sqrt{\frac{6685 \,.\, 2550 - 6498,14003}{21}}$$

$$s = \sqrt{8,910238}$$

Sofortabgenabelte Frühgeborene:

$s_{II} = 2,98$

$\bar{x}_{II} = 17,1863$

$n_{II} = 22$

$$\frac{\bar{x}_I - \bar{x}_{II}}{\sqrt{\frac{(n_I-1)s_I^2 + (n_{II}-1)s_{II}^2}{n_I+n_{II}-2}}} \sqrt{\frac{n_I\, n_{II}}{n_I + n_{II}}} \hat{=} t \approx c_\alpha$$

$$\frac{17,9214 - 17,1863}{\sqrt{\frac{34 \cdot 12,8291 + 21 \cdot 8,910238}{55}}} \sqrt{\frac{35 \cdot 22}{35 + 22}} =$$

$$\frac{0,7351}{\sqrt{\frac{623,33}{55}}} \sqrt{\frac{770}{57}} =$$

$$\frac{0,7351}{\sqrt{11,33}} \cdot 3,67 =$$

$$\frac{0,7351}{3,36} \cdot 3,67 = \underline{\underline{0,8006}} = \text{nicht signifikant}$$

Das Ergebnis zeigt, daß bei den mittleren, maximalen Bilirubinwerten ein signifikanter Unterschied besteht zwischen den Spät- und Sofortabgenabelten. Dieser kann auf der plazentaren Transfusion beruhen. Der bei den Frühgeborenen deutlich gewordene Unterschied zwischen Spät- und Sofortabgenabelten erweist sich nicht als signifikant. Die Frühgeborenen, für die die größere Blutmenge durch die plazentare Transfusion besonders lebenswichtig erscheint, haben auf Grund dieser Tatsache keine Nachteile durch die Spätabnabelung zu erwarten.

C. Diskussion

In diesem Abschnitt der Arbeit möchten wir unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren vergleichen, soweit Untersuchungen und statistische Auswertungen über dieselbe Fragestellung vorliegen. In vielen Arbeiten werden jedoch nur Vermutungen geäußert, oder es wird auf Grund langjähriger Erfahrungen auf bestimmte Ergebnisse geschlossen.

Überblickt man die Literatur, die sich mit der Frage einer Beziehung zwischen plazentarer Transfusion und Neugeborenenikterus befaßt, so fällt die Unstimmigkeit der Ergebnisse und der daraus abgeleiteten Vorstellungen auf. Einerseits glauben mehrere Autoren (35,81) bei spätabgenabelten Kindern einen verstärkten Ikterus neonatorum beobachtet zu haben. Andere Resultate sprechen jedoch gegen eine solche Annahme (130,39,73,112,113).

Bei der Durchsicht der Literatur sind nur wenige Arbeiten zu finden, die sich primär mit der Frage der Abhängigkeit der nicht serologisch bedingten Neugeborenenhyperbilirubinämie vom Abnabelungszeitpunkt befassen. Meist wird diese Frage im Zuge von anderen Untersuchungen gestreift und dann die Vermutung eines positiven oder negativen Einflusses auf das Neugeborene geäußert.
Wir möchten im folgenden einige Arbeiten aufführen, die die Fragestellung unserer Untersuchungen beinhalten:

1953 verfaßten z.B. DUCKMAN und Mitarb. (26) eine Arbeit, bei der sie besonders auf die Bedeutung der Schwerkraft beim Überfließen des Reserveblutes auf das Kind bei verzögerter Abnabelung eingehen. Sie kommen am Schluß ihrer Betrachtungen zu dem Ergebnis, daß der Vorteil der Spätabnabelung gegenüber der Sofortabnabelung offensichtlich sei. Sie führen dabei an, daß das Allgemeinbefinden und die Aktivität des Neugeborenen besser seien und daß die Neugeborenenperiode im ganzen weniger Komplikationen aufweise. Wichtig sei vor allem, daß eine Hyperbilirubinämie nicht vermehrt oder verstärkt auftrete. Der Hb. Gehalt sei jedoch um 5,0 g und die Erythrozytenzahlen lägen um 500 000 höher als bei Kontrollkindern.

1955 schrieben BELTSCHEWA und POPOW (6) eine Arbeit, in der sie das Blutbild bei reifen Neugeborenen und den Einfluß des Reserveblutes auf dasselbe und auf die Häufigkeit des Ikterus neonatorum untersuchten. Bei 100 Neugeborenen, von denen 50 sofort nach der Geburt abgenabelt wurden, während bei den anderen 50 das Aufhören der Pulsation der Nabelschnur abgewartet wurde, sind das Blutbild und die Häufigkeit des Ikterus neonatorum untersucht worden. Die Verfasser kommen zu dem Ergebnis, daß das Reserveblut die Thrombozytenzahl erhöht, die Zahl der Erythrozyten, Leukozyten, der Hb-Wert, das Differentialblutbild, die BKS und die Blutungszeit werden jedoch nicht beeinflußt. Allerdings erhöht das Reserveblut bei dieser Untersuchung die Häufigkeit des Ikterus

neonatorum um 38 %. Dieses Ergebnis weicht von den Ergebnissen der meisten anderen Untersucher ab.

So stellen auch H. TAYLOR und Mitarb. (111) 1958 in ihrer Arbeit, in der sie Faktoren untersuchen, die die Intensität und die Häufigkeit des Ikterus-neonatorum beeinflussen, fest, daß der Zeitpunkt der Nabelschnurunterbindung auf den Grad und die Häufigkeit der Gelbsucht ohne Einfluß ist, obwohl der Hämatokritwert am dritten Lebenstag bei den spätabgenabelten Kindern signifikant höher ist als bei den Sofortabgenabelten.

R. UHBER und Mitarb. (115,116) finden eine enge Beziehung zwischen Häufigkeit und Grad der Hyperbilirubinämie und dem Blutvolumen bei Frühgeborenen. Bilirubinwerte über 20 mg% traten nicht bei Kindern auf, deren Blutvolumina unter 44 ml/kg lagen. Durch diese Beobachtung wird auf einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit der Hyperbilirubinämie bei Frühgeborenen und dem späten Abnabeln mit seinem Mehr an Reserveblut geschlossen. Auch LIND (78) weist in seiner Arbeit noch einmal darauf hin, daß bei spätabgenabelten Neugeborenen die Erythrozytenzahlen und das Blutvolumen höher sind als bei frühabgenabelten.

W. KUNZER und Mitarb. (68) stellen 1965 fest, daß es trotz der plazentaren Transfusion, die etwa zwischen 20 und 60 % der Gesamtblutmenge eines Neugeborenen liegt, bereits in den ersten 4 Lebensstunden wieder zu einem Blutvolumenabfall von ca. 125 ml/kg auf 90 ml/kg durch

einen rasch einsetzenden Plasmaaustritt in extravasale Räume kommt. Parallel hierzu steigen die Werte für Erythrozyten, Hämoglobin und Hämatokrit an. Dieser Zuwachs an roten Zellen und Hämoglobin läßt einen vermehrten Anfall von Bilirubin erwarten. Deshalb wurde von diesen Autoren an 94 gesunden, ausgetragenen Neugeborenen mit Hilfe regelmäßiger Bilirubin-, Hämoglobin-, Retikulozyten- und Gewichtskontrollen der Effekt einer Sofort- und Spätabnabelung untersucht. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, daß die Hämoglobinwerte bei den spätabgenabelten Kindern signifikant höher waren, daß jedoch keine Korrelation zwischen Hämoglobin- und Bilirubinwerten bestand. Die Untersuchungen dieser Autoren zeigen, daß für ausgetragene Neugeborene keine Beziehung zwischen plazentarer Transfusion und Verlauf der Serumbilirubinkonzentration besteht. Die mittlere Serumbilirubinkonzentration ist bei spätabgenabelten Kindern nicht höher als bei sofortabgenabelten, obgleich die Hämoglobinkonzentration signifikante Differenzen aufweist. Zu ähnlichen Folgerungen führen auch andersartige Untersuchungen. So fand sich ebensowenig zwischen initialem Hämoglobinwert und Höhe des erreichten Bilirubinspiegels eine Korrelation wie zwischen Abfall des Hämoglobins und Anstieg des Serumbilirubins (120,122).

Insgesamt lassen die Beobachtungen, unsere Feststellungen mit eingeschlossen, den Schluß zu, daß die plazentare Transfusion ohne Einfluß auf den Neugeborenenikterus

bleibt und daß die Sofortabnabelung keine im Verhalten des Serumbilirubins erkennbare Entlastung der Leber bewirkt. Es erübrigt sich daher eine Frühabnabelung zur Prophylaxe des Neugeborenenikterus, zumal neuere Untersuchungen auf die Gefahren einer Hypovolämie hinweisen (128).

D. Zusammenfassung

An 2 925 spätabgenabelten und 1 527 sofortabgenabelten Neugeborenen wurde gezeigt, daß durch die sogenannte plazentare Transfusion nicht signifikant mehr Neugeborene eine Hyperbilirubinämie aufweisen. Allerdings liegt der mittlere maximale Bilirubinwert bei den spätabgenabelten Neugeborenen um 0,8 mg% signifikant höher als bei den sofortabgenabelten Neugeborenen. Dieser Unterschied wird aber für die Praxis nicht von so ausschlaggebender Wichtigkeit sein, daß man deshalb die Spätabnabelung wieder verlassen sollte und damit den Vorteil der plazentaren Transfusion nicht in Anspruch nähme. Dafür spricht auch die Tatsache, daß bei der Aufschlüsselung der Neugeborenen in Frühgeborene und Reifgeborene der mittlere maximale Bilirubinwert bei den spätabgenabelten Frühgeborenen, bei denen eine Hyperbilirubinämie besonders gefährlich werden könnte, nicht signifikant höher ist als bei den sofortabgenabelten Frühgeborenen.

8. Literatur

1. Allen, F.H. and L.K. Diamond: Prevention of kernicterus. Management of erythroblastosis fetalis according to current knowledge. J. Amer. Med. Ass. 155, 1209 (1954)

2. Arias, J. and S. Wolfson: Inhibition of bilirubin conjugation in vitro by serum from infants with transient neonatal familial hyperbilirubinemia and their mothers. Gastroenterologia 38, 797 (1960)

3. Aschoff, L.: Über den Ort der Gallenfarbstoffbildung. Vorträge über Pathologie Jena 1925

4. Ashby, W.: The determination of the life of transfused blood corpuscles in man. J. exp. Med. 29, 267 (1919)

5. Bakay, L.: The blood - brain - barrier: with special regard to the use of radioactive isotopes (Charles Springfield, III, C. Thomas 1956)

6. Beltschewa, I. und D. Popow: Untersuchungen über das Blutbild bei reifen Neugeborenen und der Einfluß des Reserveblutes auf dasselbe und auf die Häufigkeit des Ikterus neonatorum. Hirurgija 3 (1955) zit. nach Zbl. Gynäk. 85, 487 (1963)

7. van den Bergh, A.: Die Gallenfarbstoffe im Blut. (Von Duesburg, Leiden 1918)

8. Bernstein, J. and E. Lanning: Extraneural lesions associated with kernicterus and hyperbilirubinemia of the newborn. Amer. J. Dis. Child. 102, 105 (1961)

9. Betke, K.: Der menschliche rote Blutfarbstoff beim Foetus und im reifen Organismus. Springer 1954 Berlin, Göttingen, Heidelberg

10. Betke, K.: Hämatologie der ersten Lebenszeit.
Ergebnisse inn. Med. Kinderheilk.,
N.F. 9, 437 (1958)

11. Billing, B.H., P.G. Cole and G.H. Lathe: The excretion
of bilirubin as a diglucuronide giving the
direct van den Bergh reaction.
Biochem. J. 65, 774 (1957)

12. Billing, B.H., G.H. Lathe: Bilirubin metabolism
in jaundice.
Amer. J. Med. 24, 111 (1958)

13. Börner, R.: Das Blut des Menschen mit neueren
Methoden untersucht. III.
Das Blut des Neugeborenen.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 220, 716
(1928)

14. Bonham - Carter, R.E., J.P. Bound and J.M. Smellie :
Mean venous pressures in the first hours
of life.
Lancet II, 1320 (1956)

15. Book, N.: Icterus neonatorum.
Canad. med. Ass. J. 33, 269 (1935)

16. Bound, J.P., N.R. Butler and W.G. Spector: Classi-
fication and causes of perinatal mortality.
Brit. med. J. II, 1260 (1956)

17. Brown, A. and W. Zuelzer: Studies in hyperbilirubin-
emia: I Hyperbilirubinemia of the newborn
unrelated to isoimmunization.
Amer. J. Dis. Child. 93, 263 (1957)

18. Claireaux, A., P.G. Cole and G.H. Lathe: Icterus of
the brain in the newborn.
Lancet II, 1226 (1953)

19. Crigler, J. jr. and V. Najjar: Congenital familial
nonhemolytic jaundice with kernicterus.
Pediatrics 10, 169 (1952)

20. Cruse,P.: Beiträge zur Kenntnis des Ikterus neonatorum.
Arch. Kinderheilk. I, 353 (1880)

21. Cserna, S. und S. Liebmann: Beitrag zur Lehre des Icterus neonatorum.
Klin. Wschr. 2, 2122 (1923)

22. Czerny, A. und A. Keller: Ernährung des Kindes, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie.
2. Aufl. Bd. II, I. Teil
(Deuticke, Leipzig, Wien 1925)

23. Darwin, E.: Zoonomia, Band 3: 302 (1801)
zit. n. Editorial, Lancet I, 1222 (1962)

24. Davidson, L.T., K.K. Merrit and A.A. Weech: Hyperbilirubinemia in the newborn.
Amer. J. Dis. Child, 61, 958 (1941)

25. Dormandy, T., Leak, D. and M. Grant: Hypoglykaemia induced by galactose.
Lancet II, 269 (1959)

26. Duckman, S., H. Merk, W.X. Lehmann and E. Regan: The importance of gravity in delayed ligation of the umbilical cord.
Amer. J. Obstet. Gynec. 66, 1214 (1953)

27. Dummeli, J.J.: Zit. n. Holländer, L.und M. Mani: Frühe Schilderungen des Morbus hämolyticus neonatorum.
Schweiz. med. Wschr. 89, 128 (1959)

28. Eastman, N.J.: Foetal blood studies: oxygen relationship of umbilical cord blood at birth.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 47, 221 (1930)

29. Ebnöter, P. und M. Vest: Zum Problem der Hyperbilirubinämie und des Kernikterus.
Ann. paediat., Basel, 193, 297 (1959)

30. Emery, J.L.: Involution of the left liver in the newborn and its relationship to physiological icterus.
Arch. Dis. Childh. 28, 463 (1953)

31. Engel, v. G.: zit. n. Hörmann, G. und I. Lemtis: Untersuchungen über den fetalen Plazentakreislauf während der Nachgeburtsperiode.
Zbl. Gynäk. 76, 329 (1954)

32. Fanconi, G.: Der Ikterus des Neugeborenen.
Schweiz. med. Wschr. 88, 1275 (1958)

33. Findlay, L.: The blood in infancy.
Arch. Dis. Childh. 21, 195 (1946)

34. Findlay, L., G. Higgins and M.W. Stanier: Icterus neonatorum, its incidence and cause.
Arch. Dis. Childh. 22, 65 (1947)

35. Franklin, M.: Clinical observations on the etiology of icterus neonatorum.
Amer. J. Obstet. Gynec. 22, 913 (1931)

36. Gairdner, D., J. Marks, J. Roscol and R. Brettell: The fluid shift from the vascular compartment immediately after birth.
Arch. Dis. Childh. 33, 489 (1958)

37. Gilardi, A. und P. Miescher: Die Lebensdauer von autologen und homologen Erythrocyten bei Frühgeborenen und älteren Kindern.
Schweiz. Med. Wschr. 87, 1456 (1957)

38. Gottlieb, R. and P.J. Kearns: Icterus neonatorum: IV. The role of the placenta in visible icterus neonatorum.
J. clin. Invest. 10, 319 (1931)

39. Gunther, M.: The transfer of blood between baby and placenta in the minutes after birth.
Lancet II, 1277 (1957)

40. Hartmann, F.: Beiträge zur Ätiologie des Ikterus neonatorum mit Bemerkungen über den Kreislauf und den Stoffwechsel des Neugeborenen.
Med. Diss. Berlin (1883)

41. Haselhorst, G.: Die bewegenden Kräfte des Plazentablutes.
Z. Geburtsh. 95, 32 (1928)

42. Haselhorst, G. und A. Allmeling: Die Gewichtszunahme von Neugeborenen infolge postnataler Transfusion.
Z. Geburtsh. Gynäk. 98, 103 (1930)

43. Haselhorst, G. und K. Stromberger: Über den Gasgehalt des Nabelschnurblutes vor und nach der Geburt des Kindes und über den Gasaustausch in der Plazenta.
I. Mitt.: Z. Geburtsh. Gynäk. 98, 49 (1930).
3. Mitt.: ibid. 102: 16 (1932)

44. Heimann, F.: Zur Lehre des Ikterus neonatorum, systematische Blutuntersuchungen.
Z. Geburtsh. Gynäk. 69, 165 (1911)

45. Hélot, R.: Etude de physiol. experimentale sur la ligation du cordon. Rouen 1877 zit. n. Schiff, E.: Jb. Kinderheilk. 34, 159 (1892)

46. Herlitz, C.W. Rosenthal und Whites Leberfunktionsprobe (Bromsulphaleinprobe) bei Kindern unter 1 Jahr und besonders bei Ikterus neonatorum.
Acta paediat. 6, 214 (1927)

47. Herzfeld, B.: Das neugeborene Kind und seine Eigentümlichkeiten.
Jb. Kinderheilk. 99, 75 (1922)

48. Heynemann, Th.: Die Entstehung des Ikterus neonatorum.
Z. Geburtsh. Gynäk. 76, 789 (1915)

49. Hirsch, A.: Die physiologische Ikterusbereitschaft des Neugeborenen.
Z. Kinderheilk. 9, 196 (1913)

50. Hörmann, G. und I. Lemtis: Untersuchungen über den fetalen Plazentakreislauf während der Nachgeburtsperiode.
Zbl. Gynäk. 76, 329 (1954)

51. Hoffbauer, H. und H.J. Pettenkofer: Blutgruppenunverträglichkeit als Ursache des Ikterus neonatorum.
Dtsch. med. Wschr. 78,214 (1953)

52. Hoffmann, F. und K.J. Anselmino: Über die Bedeutung der Hauptkapillaren für das Zustandekommen des Ikterus neonatorum.
Arch. Gynäk. 143, 500 (1930)

53. Hoffmann, H., F. jr.Whitcomp, H. Butt and J. Bollman: Bile pigments of jaundice.
J. clin. Invest. 39, 132 (1960)

54. Hollingsworth, J.W.: Lifespan of fetal erythrocytes.
J. Lab. clin. Med. 45, 469 (1955)

55. Hsia, D.Y.Y., F.H. Allen, L.K. Diamond and S.S. Gellis: Serum bilirubin levels in the newborn infant.
J. Pediat. 42, 277 (1953)

56. Illing, D.: Über den Einfluß der Nachgeburtsperiode auf die kindliche Blutmenge.
Med. Diss. Kiel (1877)

57. Jäykkä,S.: Capillary erection and the structural appearance of fetal and neonatal lungs
Acta paediat. (Stockholm) 47, 484 (1958)

58. Jegier, W., W. Blankenship and J. Lind: Venous pressure in the first hours of life and its relationship to placental transfusion.
Acta paediat. (Stockholm) 52, 485 (1963)

59. Jendrassik, L. and P. Grof: Vereinfachte photometrische Methoden zur Bestimmung des Blutbilirubins.
Biochem. Z. 297, 81 (1938)

60. Klatskin, G. amd L. Bungards: Bilirubin-protein linkages in serum and their relationship to the van den Bergh reaction.
J. clin. Invest. 35, 537 (1956)

61. Knöpfelmacher, W.: Die Ätiologie des Ikterus neonatorum.
Jb. Kinderheilk. 67, 38 (1908)

62. Knöpfelmacher, W. und C. Kohn: Untersuchungen über den Gallenfarbstoff beim Ikterus neonatorum.
Mschr. Kinderheilk. 22, 1 (1922)

63. Kramann, H. und W. Hoffmann: Über die künstliche Beeinflussung der Blutmenge des Neugeborenen und ihre Auswirkungen.
Arch. Gynäk. 169, 659 (1935)

64. Kübler, W.: Indirektes Bilirubin im Harn von Neugeborenen.
Klin. Wschr. 19, 43 (1959)

65. Künzer, W.: Über den Blutfarbstoffwechsel gesunder Säuglinge und Kinder.
Bibl. paediat. Fasc. 51 (S. Karger, Basel New York 1951)

66. Künzer, W.: Untersuchungen zur Reifungszeit der Reticulocyten von Neugeborenen, jungen Säuglingen und Frühgeborenen. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Lebensdauer von Neugeborenen-Erythrocyten.
Z. Kinderheilk. 77, 249 (1955)

67. Künzer, W.: Der Ikterus des Neugeborenen.
Ann. paediat. (Basel) 198, 240 (1962)

68. Künzer, W., W. Schenck, U. Glase, W. Miklaw und E.M. Höffgen: Neugeborenenikterus und plazentare Transfusion.
Z. Kinderheilk. 92, 184 (1965)

69. Künzer, W. und D. Ohling: Gerinnungsstudien bei Kindern. X. Mitt. Bilirubin und Blutgerinnung.
Ann. paediat. (Basel) 192, 53 (1959)

70. Küster, F. und A. Dortmann: Gibt es eine Bilirubin-Encephalopathie?
Dtsch. med. Wschr. 67, 1193 (1958)

71. Ladd, W.E.: Congenital obstruction of bile ducts.
Ann. Surg. 102, 242 (1935)

72. Landsteiner, K. und A.S. Wiener: An unglutinable factor in human blood recognizable by immune sera for rhesus blood.
Proc. Soc. exper. Biol. 43, 223 (1940)

73. Lanzkowsky, P.: Effects of early and late clamping of umbilical cord on infant's haemolyse level.
Brit. med. J. II, 1777 (1960)

74. Lathe, G. and M. Walker: Inhibition of bilirubin conjugation in rat liver slices by human pregnancy and neonatal serum and steroids.
Quart. J. exp. Physiol. 43, 257 (1958)

75. Lauritzen, C. und W.D. Lehmann: Die Bedeutung der Steroidhormone für die Entstehung von Hyperbilirubinämien und Ikterus neonatorum.
Z. Kinderheilk. 95, 143 (1966)

76. Leak, W.N.: When to tie the cord.
Brit. med. J. I., 584 (1959)

77. Levine, P.L., E.M. Burnham, P. Katzin, Vogel: The role of iso-immunisation in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis.
Amer. J. Obstet. Gynec. 42, 925 (1941)

78. Lind, J.: Physiological adaptation to the placental transfusion.
Canad. med. Ass. J. 93, 1091 (1965)

79. London, J., R. Wast, D. Shenin and D. Rittenberg: On the origin of the bile pigment in normal man.
J. biol. Chem. 184, 351 (1950)

80. Luge, F.: Über den zweckmäßigsten Zeitpunkt der Abnabelung der Neugeborenen.
Med. Diss. Rostock 1879

81. De Marsh, Q. B., W.F. Windle and H.L. Alt: Blood volume of newborn infant in relation to early and late clamping of umbilical cord.
Amer. J. Dis. Child. 63, 1123 (1942)

82. Martius, G.: Das Symptom des Ikterus in der Neugeborenenzeit.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1422 (1957)

83. Mayring, L.: Über den Einfluß der Zeit des Abnabelns auf den Blutgehalt der Plazenta.
Med. Diss. Erlangen 1880, ref.
Zbl. Gynäk. 4, 38 ;(1880)

84. Mentzel, H. und H. Wolf: Die Beeinflussung des Frühgeborenenikterus durch Wehenmittel.
Klin. Wschr. 41, 815 (1963)

85. Metzroth, M.: Reticulocytenreifung und Lebensdauer der Erythrocyten bei Frühgeborenen.
Inaugural-Diss. Freiburg (1956)

86. Meyer, T.C.: Study of serum bilirubin levels in relation to kernicterus and premature.
Arch. Dis. Childh. 31, 75 (1956)

87. Miller, C. and H. Reed: The relation of serum concentration of bilirubin to respiratory function of premature infants.
Pediatrics 21, 362 (1958)

88. Mollison, P.L. and M. Cutbush: Bromsulphalein excretion in the newborn.
Arch. Dis. Childh. 24, 7 (1949)

89. Mollison, P.L., N. Veall and M. Cutbush: Red cell and plasma volume in newborn infants. Arch. Dis. Childh. 25, 245 (1950)

90. Morison, J.E.: Foetal and neonatal pathology (Butterworth, London 1952)

91. Mott, J.: The ability of young mammels to withstand total oxygen lack. Brit. med. Bull. 17, 144 (1961)

92. Osamu Hirokawa: The genesis of icterus neonatorum (II. report) J. Japan. obstet. gynaec. Soc. (Engl.Ed.) 3, 102 (1956)

93. Patzer, H.: Kernikterus und Kapillarpermeabilität. Mschr. Kinderheilk. 100, 263 (1952)

94. Quinke, H.: Über die Entstehung der Gelbsucht des Neugeborenen. Arch. exp. Path. Pharm. 19, 34 (1885)

95. Quisling, N.A.: Klinische Studien über Ikterus neonatorum. Arch. Kinderheilk. 17, 32 (1894)

96. Reich, J. und E. Martin: Der Einfluß von Geburtsgewicht, Geschlecht und Wehenmitteln auf den Ikterus neonatorum. Z. Kinderheilk. 95, 209 (1966)

97. Reuss, v., A.: Die Krankheiten des Neugeborenen. Springer, Berlin (1914)

98. Robinow, M. and W.F. Hamilton: Blood volume and extracellular fluid volume of infants and children. Studies with improved dye micro method. Amer. J. Dis. Child. 60, 827 (1940)

99. Saling, E.: Das Kind im Bereich der Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart 1966

100. Schellong, G.: Ikterus neonatorum. Untersuchungen über die physiologische Bilirubinämie des Neugeborenen. Thieme, Stuttgart 1962

101. Schiff, E. und E. Faerber: Beitrag zur Lehre des Ikterus neonatorum. Jb. Kinderheilk. 97, 245 (1922)

102. Schmid, R.: Direct-reacting bilirubin glucuronide in serum, bile and urine.
Science 124, 76 (1956)

103. Schmid, R., S. Buckingham, L. Hammaker and G. Medenilla: Bilirubin metabolism in the fetus.
Amer. J. Dis. Child. 98, 631 (1959)

104. Schmorl, G.: Zur Kenntnis des Ikterus neonatorum, insbesondere der dabei auftretenden Gehirnveränderungen.
Verh. dtsch. path. Ges. 15, 109 (1904)

105. Schubothe, H., K. Middendorf und D. Behrens: Vergleichende Untersuchungen über die mechanische Hämolyse beim Menschen und bei verschiedenen Tierarten.
Klin. Wschr. II, 875 (1961)

106. Schücking, A.: Zur Physiologie der Nachgeburtsperiode. Untersuchungen über den Plazentakreislauf nach der Geburt des Kindes.
Klin. Wschr. 14, 18 (1877)

107. Schwartz, Ph., R. Baer und J. Weiser: Histologische Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel im Säuglingsalter.
Z. Kinderheilk. 37, 167 (1924)

108. Smith, C.A.: Effect of obstetrical anesthesia upon oxagenation of maternal and fetal blood, with particular reference to cyclopropane.
Surg. Gynec. Obstet. 69, 584 (1939)

109. Stegmann, H.: Quantitative morphologische Untersuchungen über das Leberzellwachstum des Neugeborenen. Ein Beitrag zur Klärung der Ätiologie des Ikterus neonatorum.
I. Mitt. Tierexperimentelle Untersuchungen am Beispiel der weißen Maus.
Z. Geburtsh. 141, 273 (1954)

110. Steinmann, E.: Über den Zeitpunkt der Abnabelung Neugeborener.
Med. Diss. Dorpat 1881. ref. Zbl. Gynäk. 5, 365 (1885)

111. Taylor, P.M., E. Bright, E.L. Birchard, and D.W. Watson: Evaluation of factors affecting the intensity of neonatal jaundice in premature infants.
A. M.A. J. Dis. Child, 96, 545 (1958)

112. Taylor, P.M., N.H. Bright, E.L. Birchard, N. Dernoz and D. Watson: The effects of race, weight loss and time of clamping of the umbilical cord on neonatal bilirubinemia.
Biol. Neonat. 5, 299 (1963)

113. Taylor, P.M., T.J. Egan, E.L. Birchard, N.H. Bright and J.H. Wolfson: Venous hypertension in the newborn infant associated with delayed clamping of the umbilical cord.
Acta paediat. (Uppsala) 50, 149 (1961)

114. Unger, L.: Icterus neonatorum.
Z. Kinderheilk. 5, 312 (1913)

115. Usher, R. and J. Lind: Blood volume of the newborn premature infant.
Acta paediat. Scand. (Stockholm) 54, 419 (1965)

116. Usher, R., M. Shepard and L.K. Diamond: The blood volume of the newborn infants and placental transfusion.
Acta paediat. (Stockholm) 52, 497 (1963)

117. Vahlquist, B.: Das Serumeisen.
Acta paediat. (Uppsala) 28, Suppl. V (1941)

118. Vest, M.: Zur Frage der Einwirkung von Naphtochinonderivaten (Synkavit) auf den Serumbilirubingehalt der Frühgeborenen.
Schweiz. med. Wschr. 88, 59 (1958a)

119. Vest, M.: Austauschtransfusion zur Verhütung von Kernikterus bei der Hyperbilirubinämie der Frühgeburten und Neugeborenen.
Schweiz. med. Wschr. 88, 208 (1958)

120. Vest, M.: Physiologie und Pathologie des Neugeborenenikterus.
Bibl. paediat. (Basel) Fsc, 69 Karger New York (1959)

121. Vest, M.(2) : Studien zur Entwicklung des Glucuronidbildungsvermögens der Leber beim Neugeborenen. Das Verhalten des Aminophenolglucuronids im Blut nach Verabreichung von Azetanilid.
Schweiz. med. Wschr. 102, (1959)

122. Vest, M.: Zur Differentialdiagnose des Neugeborenenikterus.
Schweiz. med. Wschr. 112 1055 (1961)

123. Vest, M. and H. Grieder: Erythrocyte survival in the newborn infant, as measured by chronicum and its relation to the postnatal serum bilirubin level.
J. Pediat. 59, 194 (1961)

124. Violet: Über die Gelbsucht der Neugeborenen und die Zeit der Abnabelung.
Med. Diss. Berlin 1880

125. Virchow, R.: Die pathologischen Pigmonte.
Virchows Arch. path. Anat. I, 379 (1849)

126. Virchow, R.: Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medizin.
Meidinger Sohn u. Comp. Frankfurt/M.
(1856)

127. Walker, J. and Turnbull, E.P.N.: Hemoglobin and red cellis in the human fetus and their relation to the oxygen content of the blood in the vessels of the umbilical cord.
Lancet 2, 312 (1953)

128. Wallgren, G., P. Karlberg and J. Lind: Studies of the circulatory adaption immediately after birth.
Acta paediat. (Stockholm) 49, 843 (1960)

129. Waters, W.: The origin of jaundice in the newborn.
Amer. J. Dis. Child. 100, 785 (1960)

130. Weech, A.A.: The genesis of physiologic hyperbilirubinemia.
Advanc. Pediat. 2, 346 (1947)

131. Wegelius, R.: On changes in the peripheral blood picture of the newborn infant immediately after birth.
Acta paediat. (Uppsala) 35, Suppl. 4 (1948)

132. Weicker, H., J. Wagner, A. Guttmann, F. Krieger; H. Lorey und H. v. Zimmermann: Der Erythrocatendurchmesser des Kindes.
Acta Haemat. (Basel) 10, 50 (1953)

133. Werner, E. und E. Möhlmann: Die freien Fettsäuren im Blut bei Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie.
Klin. Wschr. 40, 972 (1962)

134. Whipple, G., T. Sisson and C. Lund: Delayed ligation of the umbilical cord, its influence on the blood volume of the newborn.
Obstet and Gynec. 10, 603 (1957)

135. With, T.: Biologie der Gallenfarbstoffe.
(Thieme, Stuttgart 1961)

136. Yllpö, A.: Ikterus neonatorum und Gallenfarbstoffsekretion beim Foetus und Neugeborenen.
Z. Kinderheilk. 9, 208 (1913)

137. Zetterström, R.: The blood brain barrier system, in Linneweh: "Die physiologische Entwicklung des Kindes".
(Springer, Berlin 1959)

138. Zetterström, R. and L. Ernster: Bilirubin, an uncoupler of oxydative phosphorylation in isolated mitochondria.
Nature (London) 178, 1335 (1956)

139. Zuelzer, W. and A. Brown: Neonatal jaundice. A review. Amer. J. Dis Child. 101, 113 (1961)

Herrn Professor Dr. med. Saling möchte ich für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit meinen Dank aussprechen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. med. Fuchs für die wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung und Frau Professor Dr. med. Ballowitz für die freundliche Beratung bei der Literaturübersicht.

Lebenslauf

Am 18. Februar 1940 wurde ich als einziges Kind des Kaufmanns Helmut Maschke und dessen Ehefrau Elisabeth, geb. Lehmann, in Potsdam geboren.

In Michendorf (Mark) verbrachte ich den größten Teil meiner Kinderjahre. Bis zum Jahre 1953 besuchte ich die dortige Volksschule. In diesem Jahre wurde mein Vater aus politischen Gründen verhaftet, und meine Mutter ging daraufhin mit mir nach Westberlin.
In Berlin besuchte ich die Droste-Hülshoff-Schule, Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges zu Berlin-Zehlendorf. Am 16. Februar 1960 bestand ich die Reifeprüfung (Abitur) und wurde im Mai des gleichen Jahres an der Freien Universität Berlin (Medizinische Fakultät) immatrikuliert.

Ich absolvierte nach 5 Semestern das Physikum und bestand am 1. September 1966 das medizinische Staatsexamen mit "sehr gut".

Seither arbeitete ich als Medizinalassistentin 6 Monate an der I. Medizinischen Universitätsklinik des Westend-Krankenhauses, 4 Monate an der Chirurgischen Universitätsklinik, 4 Monate in der Städtischen Frauenklinik am Mariendorfer Weg in Berlin-Neukölln und den Rest der Medizinalassistentenzeit in der Kinderheilkunde, Dermatologie und Psychiatrie.

Meine Ausbildung als Medizinalassistentin beendete ich am Institut für Anaesthesiologie der Freien Universität Berlin. Ich werde weiterhin am gleichen Institut als wissenschaftliche Assistentin verbleiben.